

THESIS MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ÜBER SOG. PROGRESSIVE
MULTIFOKALE LEUKOENCEPHALOPATHIE
BEI MORBUS BOECK

Karsten Voigt



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0220

AUS DER ABTEILUNG FÜR NEUROPATHOLOGIE
(Vorstand: Professor Dr. O. Stochdorph)
BEIM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

ÜBER SOG. PROGRESSIVE
MULTIFOKALE LEUKOENCEPHALOPATHIE
BEI MORBUS BOECK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karsten Voigt
aus Wolfsburg
München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. O. STOCHDORPH

Dekan: Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1966

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN GROSSER DANKBARKEIT

Eine Anzahl von entzündlichen Erkrankungen der weißen Substanz des Zentralnervensystems wird als Entmarkungskrankheiten (PETTE (37)) zusammengefaßt. Unter diesen Begriff der Entmarkungskrankheiten fallen außer der Multiplen Sklerose, der Diffusen Sklerose, der Konzentrischen Sklerose und der Neuromyelitis optica die parainfektios-postvaccinalen Encephalomyelitiden und Entmarkungsvorgänge bei Tollwutschutzimpfung und Frischzelleninjektion.

Zu diesen durch Entmarkungsvorgänge gekennzeichneten Krankheitsbildern ist in den letzten Jahren ein weiteres getreten, das bisher vor allem als Komplikation einer HODGKINSchen Krankheit, einer chronischen lymphatischen Leukämie usw. beobachtet worden ist und im Schrifttum meist als "progressive multifokale Leukoencephalopathie" (p. m. L.) bezeichnet wird.

Als erster teilt im Jahre 1930 HALLERVORDERN (18) im Rahmen "eigenartiger und nicht rubrizierbarer Prozesse" zwei Beobachtungen dieses Krankheitsbildes mit. Die im Jahre 1941 von WINKELMANN und MOORE (53) unter dem Titel "Lymphogranulomatosis des Nervensystems", von BATEMAN, SQUIRES und THANNHAUSER (6) im Jahre 1945 als "HODGKINSche Krankheit assoziiert mit SCHILDERS Krankheit" und im Jahre 1955 von CHRISTENSEN und FOG (9) veröffentlichten Fälle gehören ebenso hierher. Diese Beobachtungen wurden im Jahre 1958 von ASTRÖM, MANCALL und RICHARDSON (5) mit drei eigenen Fällen zusammengefaßt und erstmals als progressive multifokale Leukoencephalopathie bezeichnet.

Unter dem gleichen Titel wird im Jahre 1959 von SMITH (49) ein weiterer Fall veröffentlicht, der jedoch nur bedingt diesem Krankheitsbild zuzurechnen ist, da die Diagnose lediglich durch eine Biopsie, nicht jedoch durch eine Obduktion gesichert ist. Im selben Jahr werden dann durch CAVANAGH et al. (8) (2 Fälle) und LLOYD und URICH (25) (1 Fall) weitere Mitteilungen dieses Krankheitsbildes veröffentlicht. Im Jahre 1960 beschreiben CHRISTENSEN et al. (10) in der Arbeit "A comparative study of 16 cases of diffuse sclerosis with special reference to the histopathological findings" als 16. Fall eine sudanophile diffuse Sklerose, deren Zellbild und sonstige Befunde jedoch typisch für die progressive multifokale Leukoencephalopathie sind, weshalb der Fall in die vorliegende Arbeit aufgenommen wird. DOLMAN und CAIRNS (13) (1 Fall), FISHER et al. (15) (1 Fall) und SIBLEY und WEISBERGER (48) (1 Fall), die erstmalig innerhalb der Cortex lokalisierte Herde beschreiben, geben im Jahr 1961 weitere Mitteilungen dieses Krankheitsbildes.

Ende 1961 werden diese Beobachtungen und ein weiterer Fall von HALLERVORDERN und HOELSCHER (19), der noch nicht publiziert wurde, von RICHARDSON (41) zusammengefaßt und durch 7 weitere, eigene Fälle ergänzt. Des weiteren erwähnt er in einem Postscriptum je einen zusätzlichen Fall von MAN-

CALL (28) und von DOLMAN (14), die beide eine langwährende chronische lymphatische Leukämie als Grundleiden hatten. Beide Fälle sind noch nicht publiziert worden.

Je ein weiterer Fall von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie wird mitgeteilt im Jahre 1962 von HEADINGTON und UMIKER (22), wobei hier zum erstenmal die Beteiligung des Rückenmarkes beschrieben wird, ebenfalls 1962 LOKEN et al. (26), im Jahre 1963 JOHNSTON et al. (23), GALLAI et al. (17), D'AGOSTINO et al. (2), WEINSTEIN et al. (52), die des weiteren zwei noch nicht publizierte Fälle von MORNINGSTAR (30) und von NOBLE (32) erwähnen, und schließlich BETHLEM et al. (7), so daß in der gesamten Literatur - die nicht in extenso veröffentlichten Fälle mitgezählt - nunmehr 36 Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie bekannt sind.

Da seit den zwei von HALLERVORDEN (18) im Jahre 1930 beschriebenen und von ihm für unklassifizierbar gehaltenen Beobachtungen aus Deutschland noch kein weiterer Fall dieser progressiven multifokalen Leukoencephalopathie veröffentlicht worden ist, erscheint die eingehende Bearbeitung einer einschlägigen Beobachtung dieses Krankheitsbildes gerechtfertigt.

Beschreibung des Falles.

Die Familienanamnese und die Vorgeschichte des Patienten sind unauffällig.

Die jetzige Erkrankung begann im Jahre 1952 mit einem dunkelbraunen, erhabenen derben Herd in der rechten Leiste. Dieser Herd hatte einen Durchmesser von 3 cm, vergrößerte sich jedoch langsam an der Peripherie und erreichte nach einem halben Jahr Handflächengröße. 1954 ergab eine mikroskopische Untersuchung lymphohistiozytäre Infiltrate. Eine Medikation mit Tuberkulostatika blieb erfolglos; es bildeten sich weitere Herde. Nach einer Tonsillektomie im Jahre 1956 traten anguläre Drüsenschwellungen auf. Dazu gesellten sich im Jahre 1957 eine epipharyngeale Schwellung, Protrusio bulbi, ein rechtsseitiges Lidödem und eine lichenoidale Aussaat bräunlich roter Papeln. Stamm und Extremitäten waren atrophisch und von einer Purpura ergriffen. Der histologische Befund lautete: Lymphohistiozytäres Infiltrat mit wenigen Riesenzellen und teilweiser sarkoider Begrenzung.

1958 bekam der Patient 14 Tage lang 40 mg Decortin pro Tag, wonach sich alle beschriebenen Veränderungen zurückbildeten. Als im August 1958 die Steroide vorübergehend abgesetzt wurden, erschienen an den Extremitäten, dem Stamm und Penis flache hämorrhagische Tumoren, und der Patient fühlte sich schwer krank. Nach einer erneuten Einstellung auf Steroide wurde er jedoch wieder beschwerdefrei und war seit 1960 ununterbrochen als Industriekaufmann tätig.

Am 15.7.1963 wurde der Patient in eine dermatologische Klinik aufgenommen. Kurz vor der Aufnahme hatten sich als erste neurologische Merkmale eine Schwäche des linken Beines und Schwindelgefühle eingestellt. Bei der Aufnahmeuntersuchung zeigte der 28-jährige Mann das Vollbild des Cushing und erschien vorzeitig gealtert. Er zog das rechte Bein nach. Unterschenkel und Unterarme waren auffällig atrophisch. Im Vordergrund des Bildes standen jetzt neurologische Symptome, die sich besonders in einer Schwäche des rechten Beines bemerkbar machten. Die neurologische Untersuchung ergab: Heberschwäche des linken Beines, besonders der linken Großzehe. Dabei trat ein isolierter Klonus auf. PSR und ASR waren links gesteigert mit verbreiteter reflexogener Zone und linksseitigem Spontanklonus, Steppergang und aufgehobenem Hackengang (27.7.63). Es bestanden eine Schwäche der linken Hand und - nach Angabe seit Wochen - Taubheitsgefühle. Die Schwäche der Beine nahm zu, rechts mehr als links. Die oberen Extremitäten zeigten eine rechts stärker ausgeprägte distale Parese. Die Bauchdeckenreflexe fehlten. An den unteren Extremitäten bestand eine auf der linken Seite deutlichere Quadrizepsatrophie mit erschwelter Streckung und Beugung des linken Beines, eine linksseitige Heber- und Streckerlähmung und eine Parese des rechten Beines. Die PSR waren gesteigert, links mit Spontanklonus. Babinski und Chaddock waren beiderseits angedeutet (27.8.63). Man vermutete einen spinalen Prozeß mit Ausbreitung bis ins untere Cervikalmark unter selektiver Beteiligung der Vorderhörner und der Pyramidenbahnen, wobei die linke Seite stärker betroffen sein mußte als die rechte.

Am 8.11.63 wurde der Patient in eine medizinische Klinik verlegt. Er gab an, daß er bei der Krankenhausaufnahme vor 6 Wochen noch habe laufen können, 2 Wochen später nicht mehr. Die Aufnahmeuntersuchung ergab einen Blutdruck von 140/80 mm Hg und eine BKS von 95/125 mm n. W. Das EEG wies keine sicheren pathologischen Erscheinungen auf. Bald nach der Verlegung nahm die Schwäche in beiden Armen zu, und etwa am 16.11.63 stellten sich Schluckbeschwerden ein. Vom 20.11.63 ab litt der Patient an Atemstörungen. Ein Temperaturanstieg auf 39,6 C trat auf, und der Patient verstarb am 23.11.63 annähernd 5 Monate nach dem Einsetzen der ersten neurologischen Symptome.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalten Aachen, Direktor: Prof. Dr. J. SCHOENMACKERS):

Generalisierte Sarkoidose (Morbus BOECK-BESNIER-SCHAUMANN): Vernarbende Granulome in beiden Lungen, den Hiluslymphknoten, den Nieren, der Glandula parotis und submandibularis sowie dem Knochenmark. Ausgedehnte Vernarbung der Nackenhaut mit fraglichem Restgranulom. Nephrokalzinose mit Tubulusdegenerationen. Atrophie der Haut des Stammes, vor allem des Bauches, sowie der unteren Extremitäten und geringer der oberen Extremitäten. Morbus Cushing: Vollmondgesicht, Striae der Bauchhaut, Hodenatrophie, Osteo-

porose, Mittelgradige Leberverfettung. - Akute disseminierte Encephalitis beider Hemisphären mit Bevorzugung der Parietallappen und geringer Beteiligung der rechten Stammganglien. Ödem beider Lungenoberlappen. Ausgeprägte Hypostase beider Lungenunterlappen. Thrombose beider Femoralvenen bis in die V. iliaca hineinreichend. Kleine periphere, teilweise organisierte Lungenarterienembolien. Kaum nennenswerte allgemeine Atheromatose, geringe Pulmonalarteriensklerose. Splenomegalie. Melanose des Dickdarms. Narbe nach Appendektomie. Thrombose des Plexus paraprostaticus. Sugillationen in der Haut beider Unterschenkel und am Fuße. Dekubitus über dem Kreuzbein.

Hauptleiden: Generalisierte vernarbende Sarkoidose
(Morbus BOECK-BESNIER-SCHAUMANN).
Nephrokalzinose.

Todesursache: Akute disseminierte Encephalitis beider Hemisphären
(ausgedehnte Entmarkung).

NEUROPATHOLOGISCHE BEFUNDE

Makroskopischer Befund: Keine auffälligen äußeren Abnormitäten am Gehirn (Vorsektion durch Frontalschnitte). Pathologische Veränderungen, die makroskopisch in einer Grauverfärbung der weißen Substanz bestehen, sind mit dem bloßen Auge im parietalen Bereich beider Hemisphären, am vorderen Ende der Zentralregion der rechten Hemisphäre, in beiden Occipitallappen, im Kleinhirn und im Rückenmarksstrang zu erkennen. Im Parietalgebiet beider Hemisphären verstreut in der weißen Substanz eine wahl- und systemlose Verteilung kleiner bis kleinster Herde (vgl. schematische Zeichnung). Die in Gestalt und Form sehr verschiedenen herdförmigen Veränderungen heben sich durch graue, graublaue oder schwach braune Farbtonung deutlich von dem gesunden Markgewebe ab. Im frontoparietalen Bereich der rechten Hemisphäre an der Mark-Rinden-Grenze ein unauffälliges, 3 cm langes, grau verfärbtes Gebiet bis zur Höhe des Balkens und des Seitenventrikels, das fast die gesamte weiße Substanz ergreift und gegenüber seiner intakten Umgebung durch Grauverfärbung, spongiosaähnliche, fast schwammige Architektur, aufgelockerte weiche Konsistenz und unscharfe, unregelmäßige Begrenzung gekennzeichnet ist. An der Peripherie dieser großen Läsion wird deutlich, daß sie durch Ineinanderübergehen und Zusammenfließen einzelner und kleiner und kleinster Herde entstanden ist. Mehrere ähnliche kleinere Herde bis zu Erbsengröße an der Rindenmarkgrenze dieses Gebietes, wegen der mit der normalen grauen Substanz übereinstimmenden Farbtonung dieser Herde in der grauen Substanz der Rinde, Stammganglien etc. mit bloßem Auge schwierig, manchmal fast gar nicht er-

kennbar. Die gleichen Herde vom vorderen Ende der Zentralregion in Höhe des Caput nuclei caudati, hier als 1 - 2 cm lange und rund 0,5 cm breite Streifen an der Mark-Rinden-Grenze dieser Gegend als etwa erbsgroße einem polysklerotischen Herd ähnliche, scharf umrissene Läsion, in beiden Occipitallappen als ca. 20 stecknadelkopfgroße, isolierte, aber näher zusammenliegende Herde. Besonders häufig liegen die Herde an der Rindenmarkgrenze, so daß man von einer Prädilektion für dieses Gebiet sprechen kann. Im Kleinhirn in der weißen Substanz der linken Seite rund um den Wurm ein etwa pfenniggroßes, unscharfes, diffuses, grau verfärbtes Areal. Auch im Rückenmark, in Höhe des unteren Halsmarkes, zwei etwa 1 x 1/2 mm große ähnliche Herde. Die peripheren Nerven wurden nicht untersucht.

Mikroskopische Befunde (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Oil-Red-O, Zellbild nach Nissl, Markscheidenfärbung nach Heidenhain-Woelke, Achsenzylinderimprägnation nach Bodian, Gliafaserfärbung nach Holzer):

Die Markscheidenpräparate zeigen einen intensiven Entmarkungsprozeß, der über beide cerebralen Hemisphären ausgedehnt ist (Abb. 1). Von den Frontallappen bis zu den Occipitallappen, wobei die rechte Seite stärker befallen ist als die linke, finden sich überall in der weißen Substanz der Großhirnhälften verstreute Entmarkungsherde, die in ihrem Durchmesser von Nadelstichgröße bis zu mehreren Millimetern variieren. Dabei treten überall in der weißen Substanz diffus verstreute, einzelne kleine bis kleinste Herde auf, bei denen jedoch im allgemeinen die Tendenz zum Ineinanderübergehen und Zusammenfließen zu größeren Entmarkungsherden unverkennbar ist. Eine besondere Prädilektion für die Mark-Rinden-Grenze scheint vorzuliegen. So ist in der rechten Frontoparietalregion im Gebiet der Rindenmarkgrenze nahezu keine Windung frei von Läsionen, die hier Durchmesser bis zu 0,5 cm aufweisen. Diese Herde liegen teilweise subcortikal, reichen oft bis hart an die Rinde, so daß sie nur noch ein schmaler Saum gesunden Markgewebes von ihr trennt, oder ergreifen teilweise die unteren Rindenschichten, wobei ein plötzlicher Abbruch der Tangentialfasern zu bemerken ist. Daneben gibt es Herde, deren Achse gleichsam an der Grenze zwischen Mark und Rinde liegt und die sich gleichmäßig nach Rinde und Mark hin ausdehnen. Auch reine Rindenherde finden sich. Im rechten frontoparietalen Bereich auf der Höhe des Seitenventrikels fällt ein großer Herd von 3 cm Durchmesser auf, der an der Rindenmarkgrenze beginnt und mit einer Breite von 1 cm in das Centrum semiovale hineinreicht. Die Begrenzung dieses Herdes ist unscharf und unregelmäßig markiert und besteht aus zahlreichen konfluierenden runden bis ovalen Herden von 1 mm und weniger Durchmesser. Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat zeigt dieser Herd schon bei grober mikroskopischer Betrachtung einen in der kompakter angefärbten, intakten Umgebung infolge der fortgeschrittenen Demyelinisierung aufgehellten und blasser erscheinenden Untergrund und einen im Vergleich zur Um-



Ausdehnung von Entmarkungsherden im Marklager

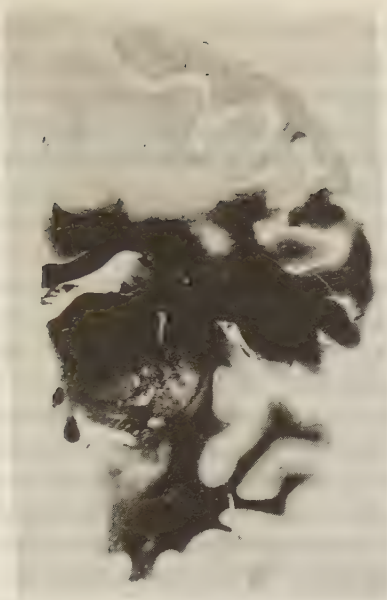


Abb. 1. Entmarkungsherde im Centrum semiovale und in den Stammganglien. Markschnäuel, färb. nach HEIDENHAIN-WOELCKE.

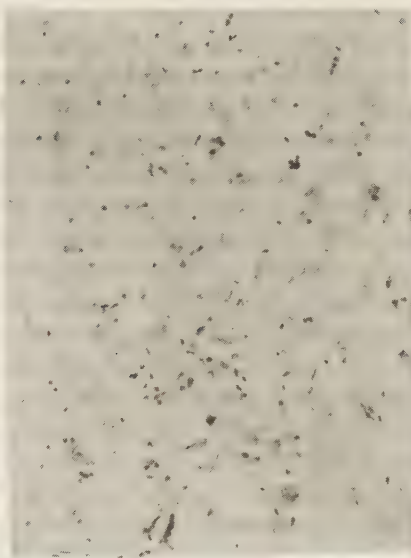


Abb. 2. Beginnende Aktivierung von HORTEGA-Zellen in der Rinde. NISSL-Färb.

gebung ungemeinen und vielfältigen Zellreichtum mit deutlich erkennbaren, abnorm großen Zellen. Ein an der Peripherie dieses Entmarkungsherd liegendes Gefäß weist ein deutliches Rundzellinfiltrat auf. In der Umgebung dieser ausgedehnten Läsion finden sich in großer Anzahl stecknadelkopfgroße und kleinere Herde, die in ihrer Streuung bis in die Nähe des Seitenventrikels reichen, aber nirgends auf die Ventrikelwand übergreifen. In diesem Gebiet, medial und posterior von der großen Läsion, liegt weiterhin ein etwa 5 x 2 mm großer Herd, dessen Grenzen generell scharf markiert sind, wenn sie auch etwas unregelmäßig verlaufen. Auch an der Mark-Rinden-Grenze in diesem Bereich an der *fissura sagittalis* gibt es zwei kleinere Herde mit einer scharfen Umgrenzung. Im vorderen Ende der Zentralregion, in der Höhe des *Caput nuclei caudati*, befindet sich im Zentralmark ein ausgedehnter Herd von 1,5 x 0,5 cm Größe, der dieselben Charakteristika wie die Läsion im frontoparietalen Bereich aufweist. Auch hier ist das Zentralmark von diffus verstreuten, einzelnen kleinen Herden bis zu 1 mm Durchmesser, die zum Konfluieren neigen, übersät. Vereinzelt kleine, isolierte Herde auch im Balken und in den rechten Stammganglien. Im Occipitallappen erkennt man neben verstreuten kleinen Herden in der weißen Substanz des Occipitalpols eine etwa 2,5 x 1,5 cm große Läsion, die wie die beiden in der Zentralregion und im frontoparietalen Bereich beschriebenen großen Herde aus einzelnen ineinanderübergehenden kleinen und kleinsten Herden besteht.

In der weißen Substanz des Kleinhirns finden sich rund um den Wurm und den *nucleus dentatus* herum zahlreiche verstreute Herde bis zu Stecknadelkopfgroße. Die Rinde des Kleinhirns ist an einer Stelle betroffen.

Das Rückenmark zeigt in der Höhe des unteren Halsmarkes im Bereich der Vorderhörner zwei kleine isolierte, etwa 1 x 1/2 mm große ähnliche Herde, die etwa zu gleichen Teilen die graue und weiße Substanz ergreifen.

Bei stärkerer Vergrößerung zeigen die Markscheidenpräparate im Zentrum der großen Läsionen, wie z. B. im frontoparietalen Bereich und in der Zentralregion der rechten Hemisphäre, einen vollständigen Verlust der Myelinscheiden. Dieses markscheidenlose Herdzentrum ist von einem schmalen peripheren Saum umgeben, der einen partiellen Schwund der Myelinscheiden sowie Abnormitäten - wie Fragmentierungen, perlschnurartig aufgereihte Auftreibungen, bruchstückweise Verklebungen u. a. m. - derer, die noch erhalten sind, aufweist. Diese Degenerationserscheinungen der Markscheiden nehmen von der dem Herdzentrum zugekehrten Seite des Saumes zur Peripherie hin an Schwere kontinuierlich bis zu einem allmählichen Übergang zum normalen Gewebe ab. In den kleineren, einzeln liegenden Herden bis zu Stecknadelkopfgroße sind die Markscheiden dezimiert, wobei diejenigen, die erhalten geblieben sind, die gleichen Veränderungen zeigen, wie sie in der Peripherie der großen Läsionen beschrieben sind. Die aller kleinsten Herde weisen lediglich eine geringfügige Aus-

einanderdrängung und stellenweise Schwellung der Markscheiden auf. Eigentliche Destruktionsmerkmale der Myelinscheiden fehlen, so daß Quellung und Schwellung der Markscheiden erste Anzeichen der Degeneration zu sein scheinen.

Die Achsenzyylinder erweisen sich bei diesem Demyelinisierungsprozeß als auffallend resistent. Zeichen des Abbaues oder der Degeneration fehlen völlig. Selbst in den großen Gebieten des vollständigen Markscheidenverlustes treten die Axone in normalem Aussehen und erwarteter Anzahl auf, wenn sie auch verschiedentlich ein wenig auseinandergedrängt zu sein scheinen.

Die mit Hämatoxylin-Eosin und nach NISSL gefärbten Schnitte zeigen, daß der zur Entmarkung führende Prozeß ein primär proliferativer Vorgang ist. Die kleinsten Herde, in denen zwar eine Auseinanderdrängung und Lichtung der Markscheiden aber noch keine Anzeichen für eine Demyelinisierung zu finden sind, zeichnen sich durch eine dichte Ansammlung polymorpher Zellen aus, wobei sprossende, aktivierte Mikrogliazellen mit stäbchen- bis keulenförmigen, schwach basophilen Kernen das Bild beherrschen (Abb. 2). Zahlreich vorhanden sind auch Astrozyten mit großen plurikonkav abgerundeten, hyperchromatischen Kernen in kräftig angefärbtem Cytoplasma mit wenigen Ausläufern. Die Kerne der Astrozyten sind von einer klar konturierten Kernmembran umgeben und enthalten im kräftig lilarot angefärbten, homogen erscheinenden Kernsaft einige stark basophile, kompakt in Haufen liegende, große Chromatinbrocken, die vorwiegend am Rande der Kerne, dicht der Kernmembran anliegend, lokalisiert sind und das Bild karyorrhektischer Figuren bieten. Die nächstgrößeren Herde von ungefähr Stecknadelkopfgröße, die einen teilweisen Verlust der Markscheiden und beginnenden Abbau der verbliebenen zeigen, lassen ein zentrales Areal und ein peripheres Gebiet mit charakteristischer Verteilung einzelner Zellelemente unterscheiden. Das aus einem Netzwerk aus Gliafibrillen gebildete, relativ zellarme Zentrum wird an der Peripherie von einem dichten Wall proliferierender Zellen umgeben. Im zentralen Teil finden sich noch am meisten die stäbchenkernigen Hortega-Zellen und eine beträchtliche Anzahl von runden, phagocytären Zellen mit vakuolisiertem Cytoplasma, die mit den überwiegend in Teilen mit im Abbau begriffenen Markscheiden aufzufindenden, fettgefüllten Phagocyten-Zellen übereinstimmen, wie es die Öl-Rot-O-Präparate nachweisen. Erstmals tauchen in diesen Herden vereinzelt Zellen mit runden oder leicht ovalen, von einer scharf markierten Kernmembran umgebenen Kernen auf, in denen teilweise unregelmäßig verteilte Chromatinbrocken, in der Mehrzahl jedoch keine individuellen Chromatingerüste festzustellen sind. Diese Kerne sind entweder von einem dünnen Cytoplasma ohne nachweisbare Ausläufer oder einem klaren Hof umgeben und zeigen in ihrer Größe eine große Schwankungsbreite, wobei mit zunehmender Größe die dicht homogene Basophilie ab- und die Häufigkeit des Auftretens

von unregelmäßigen, kompakten Chromatinbrocken zunimmt. Diese dicht basophilen Rundkerne sind mit den von ASTRÖM et al. erstmals beschriebenen, aus Umwandlung und Veränderung der Oligodendrocyten entstandenen Zellen identisch. Die einzeln im Herdzentrum liegenden Astrocyten zeigen eine zunehmende Hyperplasie. Die Kerne sind im Vergleich zu den in den kleinsten Herden beschriebenen Exemplaren größer und völlig unregelmäßig geformt; Kernmembran und Nucleolus sind deutlich erkennbar; die basophilen Chromatinbrocken sind mehr zerfallen, dadurch kleiner, zahlreicher und schwächer basophil; sie liegen nicht mehr ausschließlich an der Kernmembran, sondern finden sich jetzt auch teilweise über den ganzen Kern wahllos verstreut. Die aufgequollenen, hyperplastischen Kerne umgibt ein homogenes blaßrosa Cytoplasma, das gelegentlich sternförmige Ausläufer bildet (Abb. 3). Das Zentrum dieser Herde wird von einem dichten, in Proliferation begriffenen Zellwall aus zahlreichen aktivierten Mikrogliazellen in Gestalt der stäbchenkernigen Hortega-Zellen, einer beträchtlichen Anzahl dunkel basophiler Rundkerne, die manchmal, untermischt mit Hortega-Zellen, in langen Reihen aneinandergereiht liegen, zahlreichen verstreuten, aufgetriebenen, oben beschriebenen Astrocyten und einer unterschiedlichen Anzahl von voll ausgebildeten Phagocyten umgeben. Die großen, aus Konfluenz der geschilderten kleineren Herde entstandenen Läsionen bestehen aus einem zellarmen zentralen Areal, in dem der zelluläre Vorgang weitgehend zur Ruhe gekommen ist, und einem umgebenden Zellwall mit einer ungemeinen Vielzahl und Vielfalt proliferierender Zellen. Das Randgebiet enthält in großer Anzahl voll ausgebildete Phagocyten, die in den Öl-Rot-O-Präparaten mit hellrot angefärbten, sudanophilen intracytoplasmatischen Tropfen angefüllt sind und lagemäßig mit der Zone mit dem unvollständigen Verlust der Myelinscheiden übereinstimmen, große Mengen stark basophiler Rundkerne, die in ihren Ausmaßen von der Größe normaler Oligodendrocyten bis zu der der großen, aufgequollenen Astrocyten variieren und oft mit den aktivierten Hortega-Zellen in langen, interfasciculären Reihen liegen, eine ungemeine Vielzahl der proliferierenden stäbchenkernigen Mikrogliazellen und verstreute, aber auch zahlreiche abnorm große Astrocyten mit ganz uneinheitlich und unregelmäßig konfigurierten, bizarren Kernen mit deutlich erkennbarer Kernmembran und sichtbarem randständigem Nucleolus. Auch im Zentrum der großen Läsionen sind diese von ASTRÖM et al. als Riesen-Astrocyten bezeichneten, monströsen Kerne vereinzelt verstreut. Sie enthalten im homogen blassen bis opak durchscheinenden Kernsaft überall wahl- und systemlos verteilte, sehr kleine, schwach basophile, durch Karyorrhexis entstandene, zahlreiche Chromatinbröckchen. Diese Astrocyten sind von einem dichten Cytoplasma umgeben, das mit seinen vielfältig verzweigten Ausläufern im Herdzentrum ein starkes Netzwerk bildet; sie stellen in der kontinuierlichen Entwicklungsreihe der Astrocyten mit leicht aufgetriebenen, kompakt an der Kernmembran dicht zusammenlie-

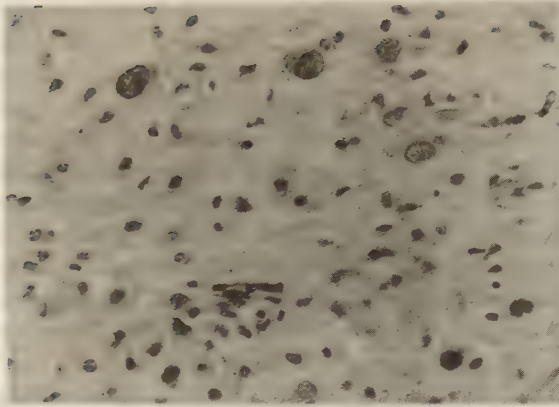


Abb. 3. Übergroße Astrocyten (oben) und
chromatindichte Oligodendrocytenkerne
(unten rechts). Häm.-Eosin.

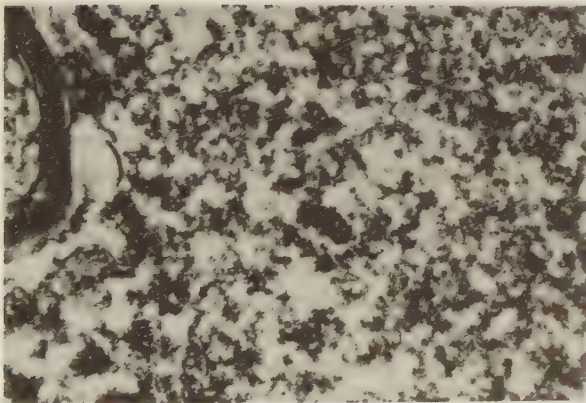


Abb. 4. Aggregate kugelig (Virus-?) Partikel
in einem Gliakern. Ca. 21 000 : 1.
EL. mikr. Aufn. von Frau G. ZU RHEIN.

gende, stark basophile karyorrhektische Zerfallsprodukte enthaltenden, abgerundeten Kernen mit wenig Cytoplasma in den kleinsten Herden über solche mit hyperplastischen, unregelmäßig konturierten, blasigen Kernen mit karyorrhektischen, weiter zerfallenen Chromatineinschlüssen und mit sternförmige Ausläufer bildendem Cytoplasma in den kleinen, in Reaktion begriffenen Herden das Endstadium dar. Dominierend ist in den Zentren der großen Läsionen die Vielzahl der stäbchenkernigen, mikroglialen Zellelemente, die hier ein dichtes Netzwerk von Gliafibrillen bilden, wie es sich in den Holzer-Präparaten gut aufzeigen läßt. Phagocyten und dicht basophile Rundkerne fehlen, so daß das Zentrum durch die fibröse Gliose auf dem durch die vollständige Entmarkung aufgehellten Untergrund mit dem beherrschenden Auftreten der Mikrogliazellen und durch die vereinzelt, verstreut liegenden Narbenastrocyten gegenüber der in voller zellulärer Reaktion begriffenen Peripherie charakterisiert ist.

Dort, wo die Herde an der Rindenmarkgrenze liegen und die unteren Rindenschichten einbeziehen, zeichnet sich der dem Rindengebiet angehörende Herdteil durch den rein zellulären Vorgang der Mikrogliaiwucherung vermischt mit wenigen hyperplastisch aufgequollenen Astrocyten aus, während der im Mark liegende Herdteil darüber hinaus von einem starken Gliafasernetz durchsetzt ist. Im Markscheidenbild zeigt sich in der Mehrzahl dieser Herde die Intaktheit der subcorticalen *Fibrae arcuatae*, die überwiegend bei dem Entmarkungsprozeß unversehrt bleiben.

Der Allgemeinaufbau der Rinde ist generell gut erhalten, obwohl sie in manchen Gebieten, wie z. B. am vorderen Ende der Zentralregion, von zahlreichen kleinen und kleinsten Herden, die hier immer ein verhältnismäßig frühes Stadium des zellulären Proliferationsvorganges repräsentieren, durchsetzt ist. So gibt es am vorderen Ende der Zentralregion Rindenareale, die nahezu durch alle Schichten hindurch von diffus verstreuten, sehr zahlreichen stäbchenkernigen Hortega-Zellen ohne jede Astrocytenwucherung und Oligodendrocytenalteration übersät sind. Diese intensive Mikrogliaiproliferation ist das erste sichtbare Anzeichen des in Gang kommenden Prozesses und spricht für eine primär zelluläre Reaktion, dem die Entmarkung erst nachfolgt. In anderen Teilen der Rinde wechseln sich diese von sprossenden Stäbchenkernen durchsetzten Gebiete mit völlig intakten, d. h. frei von jedweden proliferierenden Zellelementen, Arealen ab. Auch ein etwas älteres Stadium dieses zellulären Reaktionsvorganges ist am vorderen Ende der Zentralregion in Form zweier isolierter, aber beieinanderliegender Herde mit einer großen Ansammlung von stäbchenkernigen Mikrogliazellen, in der wenige verstreute, aufgetriebene Astrocyten mit deutlicher, großer, opaker Cytoplasmamasse liegen, vertreten.

Die Herde im Kleinhirn und Rückenmark weisen die gleichen cytologischen Charakteristika, wie stäbchenkernige Mikrogliasprossung und

Durchsetzung mit hyperchromatischen, übergroßen alterierten Oligodendrocyten und hyperplastischen, bizarren Astrocyten mit opakem, wenig verzweigtem Cytoplasma, wie die im zentralen Markgebiet auf; die von RICHARDSON (41) beschriebenen Veränderungen der Körnerzellschicht sind in dem cerebellaren Rindenherd nicht aufzufinden.

In allen Herden bis auf die der kleinsten Herde fehlen Oligodendrocyten oder sind zumindest außerordentlich reduziert. In der Peripherie der Läsionen, wo generell die gliale Reaktion am stärksten ausgeprägt ist, und in einem schmalen Gebiet außerhalb treten die Oligodendrocyten vermindert auf. In dem umgebenden intakten Gebiet erscheinen sie jedoch in normaler Anzahl.

Die Nervenzellen zeigen sich überall gegenüber dem ablaufenden Entmarkungsprozeß resistent. Eigentliche Destruktions- oder Degenerationsmerkmale sind in keiner Läsion feststellbar, obwohl die Nervenzellen gelegentlich innerhalb oder angrenzend an Entmarkungsherde leicht aufgequollen, blässig oder abgerundet erscheinen.

Die von ASTRÖM et al. und später von vereinzelt anderen Autoren mitgeteilten mitotischen Figuren in den Kernen der Riesenastrocyten sind nirgends zu finden. Auch zwei- oder mehrkernige Exemplare der Riesenastrocyten sind nicht vorhanden.

Die in der Nähe der Entmarkungsherde liegenden Gefäße zeigen teilweise eine mäßige Hyperämie und teilweise ausgeprägte Rundzellinfiltrate, weisen aber keine auffälligen Wandveränderungen auf und lassen keinen schlüssigen Zusammenhang zwischen ihrer Lage und der Lokalisation und Ausbreitung der Demyelinisierungsherde erkennen.

Die ependymale Oberfläche der Ventrikel und die Hirnhäute sind - abgesehen von einigen subpialen lymphocytären Infiltraten - normal.

DISKUSSION

EPIKRISE:

Ein 28-jähriger Mann leidet seit 1962 an Morbus BOECK-BESNIER-SCHAUMANN, dem sich später ein Cushing-Syndrom hinzugesellt. Seit Juni 1968 eine rasch fortschreitende neurologische Erkrankung mit Schwäche des linken Beines und Schwindelgefühlen als erste Merkmale im Vordergrund des Bildes. Einer Lähmung der Extremitäten folgen bulbäre Symptome. Annähernd 5 Monate nach Einsetzen erster neurologischer Symptome plötzlicher Temperaturanstieg und Exitus letalis. Die Körpersektion ergibt eine generalisierte Sarkoidose mit vernarbenden Granulomen in beiden Lungen, den Hiluslymphknoten, Nieren, Glandulae parotis und submandibularis und dem Knochenmark; Nephrokalzinose mit Tubulusdegenerationen; mittelgradige Leberverfettung und Splenomegalie. Die postmortalen neuropathologischen Befunde weisen über beide Hemisphären, unter Beteiligung der rechten Stammganglien, des Kleinhirns und des Rückenmarkes, diffus verstreute kleine bis kleinste Entmarkungsherde auf, die zu Konfluenz und Bildung großflächiger demyelinisierter Areale zeigen. Die Rindenmarkgrenze scheint Prädilektionsstelle der Herde zu sein. Entmarkungsherde durch Vorkommen von Riesenastrocyten, stark basophilen Rundkernen und intensiver mikroglialer Proliferation ausgezeichnet. Gefäße zeigen verschiedentlich Rundzellinfiltrate.

Es findet sich im histopathologischen Befund eine Reihe von Herden, die sowohl in ihrer Größe als auch in bezug auf ihre cytologischen Merkmale in stetiger Folge den progressiven Charakter des Krankheitsprozesses markieren. Der kleinste Herd besteht aus einer Ansammlung diffus verstreuter pleomorpher Mikroglia ohne jede Destruktion der Myelinscheiden. Die nächst größere Kategorie der Herde weist proliferierte, stäbchenkernige Mikrogliazellen, deren Kerne verschiedentlich karyorrhektische Chromatinbröckchen enthalten, mit wahl- und systemlos untermischten großen Astrocyten mit kompaktem Cytoplasma und einigen wenigen hyperchromatischen, basophilen Rundkernen auf. Degeneration und Destruktion des Myelins fehlen. Wenn die Markscheiden in diesen Herden auch nicht vermindert sind und keine Anzeichen von Verfall oder Abbau zeigen, so sind sie doch auseinandergedrängt und dadurch gelichtet, so daß die Bezeichnung "Schattenphase" von ASTRÖM et al. (5) für diese Phase des Krankheitsprozesses treffend ist. Die weitere Größenzunahme der Herde ist mit einer erst als Quellung und Aufschwellung, dann als Fragmentierung und schließlich immer ausgedehnter werdenden Reduktion der Markscheiden erkenntlichen Demyelinisierung, einer kontinuierlich zunehmenden Hypertrophie und Wucherung der Astrocyten, wie sie schon beschrieben wurde, und einem Anwachsen der Anzahl der stark basophilen Rundkerne und völlig ausgebildeten Phago-

cyten gekennzeichnet. Merkmal der Abbauprodukte der Markscheiden ist ihre Sudanophilie. Ebenso wie diese Herde sind die größten Läsionen von einem dichten, proliferierenden Zellwall aus pleomorpher Mikroglia, dicht basophilen Rundkernen und wuchernden Astrocyten umgeben. Eine dichtnetzige fibröse Gliose mit zahlreichen riesigen, hyperplastischen Astrocyten mit polymorphen, bizarren Kernen und sternförmig verzweigtem Cytoplasma und mehreren Makrophagen bildet das Zentrum. Der unregelmäßig begrenzte, aus fließenden Übergängen zwischen Einzelherden bestehende Rand dieser ausgedehnten Läsionen zeigt deutlich, daß sie aus dem Zusammenfließen, Ineinanderübergehen und Verschmelzen vieler kleiner Herde entstanden sind. Im Zentrum dieser großen Entmarkungsherde sind die Myelinscheiden völlig verschwunden. Achsenzylinder und Nervenzellen bleiben bei dem Markscheidenabbau verschont und zeigen keine pathologischen Merkmale.

Die beschriebenen Beobachtungen ergeben eindeutig, daß eine stetig zunehmende zelluläre Proliferation und Alteration und ein kontinuierliches Anwachsen der Herde bis zur schließlichen Konfluenz der Einzelherde zu großen Läsionen mit einer einhergehenden Zunahme der Myelindestruktion auftreten. Diese Befunde erklären sich durch den chronischen Verlauf des Krankheitsprozesses, der durch das progressive Anwachsen und die Verschlimmerung der vorhandenen und durch das stetige Hinzukommen neuer Entmarkungsherde charakterisiert ist.

Die stark basophilen Rundkerne haben entweder einen dünnen, schwach eosinophilen Cytoplasmasaum oder einen klaren perinuclearen Hof ohne Ausläufer. Ihre Größe ist sehr unterschiedlich und variiert von der einfachen bis zu der fünffachen Größe normaler Oligodendrocyten. Die Kerne der größeren Exemplare sind entweder homogen oder enthalten basophile, karyorrhektische Chromatineinschlüsse. PAS-positive intranucleare Einschlüsse - wie sie RICHARDSON (41), D'AGOSTINO (2) et al. und BETHLEM et al. (7) beschrieben haben - sind nicht vorhanden. Da sich einerseits die überwiegende Anzahl dieser Rundkerne mit Ausnahme ihrer hyperchromatischen Basophilie nicht von normalen Oligodendrocyten unterscheiden, und sich andererseits die hyperplastischen Formen innerhalb von Reihen interfasciculärer Oligodendrocyten finden, sind sie hinlänglich sicher als durch reaktive Umformung aus normalen Oligodendrocyten entstandene Zellen klassifiziert.

In fortgeschrittenen Stadien des Entmarkungsprozesses treten in den Zentren der großen demyelinisierten Areale monströse, polymorphe, bizarre Kerne mit zahlreichen intranuclearen Chromatinbröckchen und vielfältig verzweigtem, opakem Cytoplasma auf. Über den Ursprung dieser Riesenzellen gehen die Meinungen auseinander. Neben der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie gehören unter den Entmarkungsencephalomyelitiden Riesenzellen bei der Multiplen Sklerose, der Disseminierten Encephalomyelitis (Encephalo-

myelitis disseminata non purulenta acuta), der Diffusen Sklerose (Encephalitis peraxialis diffusa) und der Konzentrischen Sklerose (Leukoencephalitis peraxialis concentrica) zum histologischen Krankheitsbild. Dabei veranlaßte zahlreiche Autoren entweder die Größe und Vielkernigkeit der Zellen wie bei der Multiplen Sklerose (ANTON und WOHLWILL (3), CREUTZFELDT, SCHUSTER und BIELSCHOWSKY (46), FRAENKEL und JAKOB (16), NEUBUERGER (31), STRÄHUBER (51), v. LEYDEN (24), REDLICH (39), RINDFLEISCH (42), RIBBERT (40) u. a.) oder die enorme Monstruosität der Zellen wie bei der Disseminierten Encephalomyelitis (HALLERVORDEN (20), PETTE (36), SCHUSTER und BIELSCHOWSKY (47), MARBURG (29), ANTON und WOHLWILL (4)), von Riesenzellen zu sprechen. Alle Autoren nehmen eine gliogene Herkunft der Riesenzellen an. Dabei erhebt sich die Frage, inwieweit die bei den verschiedenen Krankheitsbildern jeweils beschriebenen Riesenzellen identisch oder mehr oder weniger geringfügige Modifikationen ein und desselben Zelltypus sind. So vergleichen HALLERVORDEN und SPATZ (21) die bei der Konzentrischen Sklerose anzutreffenden mehrkernigen, riesenhaften Gliazellen mit den von CREUTZFELDT (11) bei der akuten multiplen Sklerose beschriebenen Riesenzellen. PETERS (33) findet bei der Konzentrischen Sklerose Riesenzellen, die er für identisch mit den von ihm bei der Disseminierten Encephalomyelitis beschriebenen hält. Bei der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie hält die Mehrzahl der Autoren, darunter ASTRÖM et al. (5), CHRISTENSEN und FOG (9), CAVANAGH et al. (8), SMITH (49), FISHER et al. (15), DOLMAN und CAIRNS (13), HEADINGTON und UMIKER (22), LOKEN et al. (26), RICHARDSON (41), JOHNSTON et al. (23), D'AGOSTINO et al. (2) und BETHLEM et al. (7), die monströsen Zellen für abnorme Riesensformen von Astrocyten. HALLERVORDEN (18) schreibt lediglich, sie seien "gliogener Natur". WINKELMAN und MOORE (53) halten sie für Sternberg-Reed-Zellen. Keine klare Stellungnahme beziehen LLOYD und URICH (25), die "a bizarre glial reaction" berichten, und WEINSTEIN et al. (52), die lediglich von "giant cells" sprechen. Ähnlich verhalten sich SIBLEY und WEISBERGER (48), die sich nicht schlüssig sind, ob die Riesenzellen makroglialer Herkunft sind oder von der Oligodendroglia gebildet werden; sie schreiben: "In addition, many giant cells were seen, especially in the larger lesions. Some of these were suggestive of large oligodendrocytes, whereas others more closely resembled monstrous astrocytes." GALLAI et al. (17) schließlich vertreten die Meinung, die Riesenzellen seien mikroglialen Ursprungs. "Über einen Fall von sich zu HODGKINScher Krankheit hinzugesellender progressiver multifokaler Leukoencephalopathie" schreiben sie: "Auf Grund des oben Gesagten erscheint uns diejenige Ansicht als annehmbar, nach welcher in der HODGKINSchen Krankheit, bei der in einer Wucherung des retikuloendothelialen Systems in Erscheinung tretenden Erkrankung die Mikroglia, der zentrale Vertreter des retikuloendothelialen Systems im Ner-

vensystem, Riesenzellen bildet. Dies kommt dann zustande, wenn sich die Mikrogliazellen zwecks Abräumung der an Hand des Zugrundegehens des Nervengewebes entstandenen Stoffwechselprodukte teilen. Unsere Auffassung wird durch die große Ähnlichkeit unterstützt, welche zwischen den in der krankhaft veränderten Marksubstanz vorhandenen Riesenzellen und den in der HODGKINschen Gewebsvermehrung vorzufindenden Riesenzellen STERNBERG'schen Typs besteht."

Die Befunde dieses Falles lassen die verschiedenen Entwicklungsstadien der Riesenzellen verfolgen. Das erste Stadium stellen nahezu normale Astrocyten dar; die Kerne sind plurikonkav abgerundet und von einer deutlichen Kernmembran umgeben, jedoch nicht hypertrophiert. Im homogenen Kernsaft mit klar konturiertem Nucleolus sind Chromatinteilchen anzutreffen, die stets der Kernmembran anliegen und einen kompakten, kokkenartigen Charakter haben. Das Cytoplasma ist kräftig angefärbt und zeigt wenige oder keine Ausläufer. Diese Zellform tritt nur in solchen Herden auf, die durch eine intensive mikrogliale Proliferation ausgezeichnet sind und in dem Entmarkungsvorgang ein relativ frühes Stadium darstellen. Mit der weiteren Größenzunahme der Herde und dem Fortschreiten des Demyelinisierungsprozesses treten die Zellen auf, die als das 2. Stadium bezeichnet werden können. Die Kerne sind größer, blasig aufgequollen und ohne einheitliche Form. Kernmembran und Nucleolus sind klar erkennbar. Die im 1. Stadium kokkenartigen Chromatinteilchen sind in Auflösung begriffen; sie sind mehr zerfallen und als kleinere, polymorphe Bröckchen über den ganzen Kernen verteilt, wenn auch kernwandnahe Lokalisationen überwiegen. Das Cytoplasma ist blasser und bildet gelegentlich sternförmige Ausläufer. Das Endstadium dieser progressiven Zellproliferation sind die als Riesenzellen bezeichneten monströsen Narbenastrocyten. Die riesigen Kerne des 3. Stadiums sind vollkommen unregelmäßig und uneinheitlich und zeigen bizarre Formen. In dem von einer deutlichen Kernmembran umgebenen homogenen Kernsaft mit sichtbarem Nucleolus sind die Chromatinbröckchen weiter zerfallen und liegen als feine Chromatinkrümel überall wahllos im Kern zerstäubt. Das Cytoplasma ist stark verzweigt und zeigt viele sternförmige und faserige Ausläufer; es färbt sich nur noch sehr schwach an, was als degeneratives Merkmal aufgefaßt werden kann. Diese Riesenzellen finden sich in den Zentren der großen demyelinisierten Areale, die bei dem Entmarkungsvorgang das am weitesten fortgeschrittene Stadium oder die Endphase darstellen.

Die zentral im Zelleib verteilten Chromatinteilchen sind Ausdruck einer Karyorrhesis, die von den kompakten, kokkenartigen Gebilden bis zu den über den ganzen Kern fein verstreuten Chromatinstäubchen fortschreitet. In diesen Chromatinbröckchen Anzeichen von Teilungen mitotisch-pluripolarer oder amitotischer Art zu sehen, wie sie ASTRÖM et al. (5), CAVANAGH et al. (8), LLOYD und URICH (25), SMITH (49), DOLMAN und CAIRNS (13), HEADINGTON

und UMIKER (22) und JOHNSTON et al. (23) beschrieben haben, erscheint nicht gesichert, da in ihrer Anordnung und Verteilung nicht das geringste Ordnungsprinzip zu entdecken und in ihrem fortschreitenden Zerfall das Bild karyorrhetischer Kerntrümmer zu erkennen ist. Darüber hinaus gibt es in diesem Fall keine multinuclearen Riesenzellen, wie sie WINKELMAN und MOORE (53), LLOYD und URICH (25), DOLMAN und CAIRNS (13), GALLAI et al. (17), WEINSTEIN et al. (52) und BETHLEM et al. (7) gesehen haben. Auch HALLERVORDEN (18), SIBLEY und WEISBERGER (48), LOKEN et al. (26), D'AGOSTINO et al. (2) und BETHLEM et al. (7) schildern intranucleare Chromatinbrocken gleicher Art und Anordnung wie in diesem Fall und halten sie nicht für Zeichen atypischer Mitosen, sondern eines karyorrhetischen Vorganges. Bei ASTRÖM et al. (5), CAVANAGH et al. (8) und D'AGOSTINO et al. (2) und WEINSTEIN et al. (52) weisen die Riesenzellen in den Kernen, bei GALLAI et al. (17) im Cytoplasma PAS-positive Einschlüsse auf. In diesem Fall finden sich weder intranucleare noch intracytoplasmatische PAS-positive Einschlüsse.

Auf Grund der histologischen Befunde dieses Falles, die eine kontinuierliche Entwicklungsreihe von annähernd normalen Astrocyten in den kleinsten Herden mit allen Übergangsformen bis zu den monströsen Riesenzellen in den großen entmarkten Gebieten, die als Narbenastrocyten die Finalformen des mit dem fortschreitenden Demyelinisierungsprozeß einhergehenden zellulären Reaktionsvorganges darstellen, aufweisen, kann die astrocytäre Herkunft der Riesenzellen als gesichert gelten.

Zum klinischen Erscheinungsbild:

Wie die Tabelle I zeigt, ist die progressive multifokale Leukoencephalopathie eine Krankheit, die erwachsene Menschen beiderlei Geschlechts befällt. Der jüngste Patient starb mit 28, der älteste mit 82 Jahren. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug 54 Jahre, wobei die Männer mit einem durchschnittlichen Todesalter von 50 gegenüber 62 Jahren bei den Frauen rund 10 Jahre früher starben. Wenn auf Tabelle Nr. II bei 65 Jahren - also annähernd bei dem durchschnittlichen Todesalter der Frauen - eine willkürliche Cäsar gelegt wird, ist in den Jahren unter 65 eine eigentümliche Bevorzugung des männlichen, in den Jahren über 65 des weiblichen Geschlechts zu beobachten. Unter 65 Jahren erlagen 21 Männer und nur 4 Frauen der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie, während es über 65 Jahre lediglich 3 Männer aber 6 Frauen waren. Wenn auch der Schnitt bei 65 Jahren willkürlich ist, so bleibt doch generell die Tatsache, daß in jüngeren Jahren fast fünfmal so viele Männer wie Frauen an der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie starben, während sich in höheren Jahren das Verhältnis mit 1 : 2 auf Seiten der Frauen verlegt. Insgesamt zeigen Männer dieses Krankheitsbild mehr als dop-

pelt so oft wie Frauen (22 : 10). Bei den von RICHARDSON (41) im Jahre 1961 bearbeiteten 22 Fällen war das Verhältnis ähnlich; es waren 15 Männer und 7 Frauen befallen. RICHARDSON (41) schrieb: "Man were affected twice as often as women (15 to 7), but in view of the relatively small number of cases involved, it cannot be stated that this difference is significant." Wenn auch heute mit nunmehr 32 hier behandelten Fällen die Anzahl der Menschen, die dieser Krankheit erlagen, immer noch ziemlich klein ist, so erhebt sich doch die Frage, ob diesem dem Geschlecht nach zahlenmäßig unterschiedlichen Befall nicht eine Bedeutung zukommt und Männer - besonders in jüngeren Jahren - gegenüber dieser Krankheit anfälliger sind.

Die Patienten, die an progressiver multifokaler Leukoencephalopathie starben, litten - mit Ausnahme der von HALLERVORDEN (18) im Jahre 1930 und von SMITH (49) im Jahre 1959 mitgeteilten beiden Fälle ohne bekannte Grundkrankheit - vorher an einer meist schon mehrere Jahre währenden chronischen Erkrankung. Die mit progressiver multifokaler Leukoencephalopathie assoziierten Grundkrankheiten zeigt Tabelle Nr. III. In fast allen Fällen stellt die Grundkrankheit eine Entartung des retikuloendothelialen, lymphatischen oder hämatopoetischen Systems dar. RICHARDSON (41) nennt diese Gemeinsamkeit der Grundkrankheiten einen neoplastischen Prozeß. Von den 3 verbleibenden Fällen hatte ein Patient eine Coronarerkrankung, und bei 2 Patienten konnte keine Grundkrankheit nachgewiesen werden, wobei jedoch 2 von diesen 3 Patienten schon über 70 Jahre alt waren.

Obwohl die in fast allen Fällen chronisch verlaufende Grundkrankheit mehrere Jahre lang währte, wie die Tabelle Nr. I zeigt, verlief die neurologische Erkrankung vom Einsetzen erster Symptome ab ziemlich rasch und unbeeinflussbar progredient. Im Durchschnitt starben die Patienten nur wenig mehr als 4 Monate nach dem Feststellen erster neurologischer Merkmale. Ausnahmen sind HALLERVORDENs (18) erster Fall, bei dem neurologische Symptome schon 1 Jahr vor dem Tode auftraten, der hier neu aufgenommene Fall von CHRISTENSEN (10), bei dem schon mehrere Jahre vor dem Tode eine linksseitige Parese aufgetreten war, und RICHARDSONs (41) achter Fall, bei dem die Spanne zwischen ersten neurologischen Symptomen und Exitus nur 3 Wochen betrug.

Grundsätzlich weisen die neurologischen Merkmale auf eine diffuse und asymmetrische Erkrankung der cerebralen Hemisphären hin (vgl. Tabellen Nr. IV und V). In den hier erfaßten 32 Fällen bestanden allein bei 29 motorische Störungen, wobei Hemiparese und Dysarthrie (11 Fälle) in der Mehrzahl der Fälle auftraten. Bilaterale Hemiparese fand sich häufig in der Terminalphase der Krankheit, aber sie trat nie im frühen Stadium auf. Fast ebenso häufig wie motorische Störungen gingen Veränderungen des Geistes- und Bewußtseinszustandes einher, die sich früher oder später hauptsächlich als Demenz (9 Fälle) oder Verwirrtheit oder Desorientiertheit (8 Fälle) ausdrückten. Je 3 Patienten

zeigten im Terminalstadium ihres Leidens Coma und Stupor. Bei einer Vielzahl von Kranken war das Sehvermögen beeinträchtigt (14 Fälle), wobei 7 Patienten eine homonyme Hemianopsie hatten. Vier Patienten erblindeten völlig. Bei den Patienten mit Beeinträchtigung des Sehvermögens fanden sich meist ausgedehnte Entmarkungen im Gebiet des Occipitalpoles. 11 Patienten litten an Aphasie, Agraphie oder Alexie; und 8 Patienten waren ataktisch. Andere neurologische Zeichen waren entweder selten oder nicht näher spezifiziert.

Labor- und sonstige Befunde:

In allen Fällen, in denen der Liquor cerebrospinalis untersucht wurde (16 Fälle), sind die Befunde relativ unauffällig. 6 Autoren berichten eine leichte Vermehrung des Gesamtproteins, wobei die Angaben von "a slight rise" bei dem ersten Fall von CHRISTENSEN (9) bis zu einem vorübergehenden Anstieg von 70 mg% bei JOHNSTON et al. (23) variieren. Eine Ausnahme bildet der Fall von FISHER et al. (15), bei dem bei einer einmaligen Untersuchung ein Proteingehalt von 435 mg pro 100 ml festgestellt wurde. Der Patient befand sich jedoch wegen einer chronischen peripheren Neuropathie in Behandlung, ehe die progressive multifokale Leukoencephalopathie diagnostiziert wurde. In 3 Fällen war die Zellzahl im Liquor erhöht. So fanden ASTRÖM et al. (5) in ihrem ersten Fall 25 Lymphocyten/mm³, SIBLEY und WEISBERGER (48) 2 mononucleäre Zellen pro mm³ und DOLMAN und CAIRNS (13) 6 "white blood cells" pro mm³.

Alle anderen Untersuchungen zeigten negative oder unspezifische Ergebnisse. In den Fällen, in denen ein Pneumencephalogramm gemacht wurde, fand sich kein Anzeichen für einen raumfordernden Prozeß. Auch die durchgeführten cerebralen Angiographien wiesen ein normales Gefäßbild auf. Einige Autoren beschrieben eine Dilatation der Ventrikel, die entweder auf das gesamte Ventrikelsystem ausgedehnt (ASTRÖM et al. (5), Fall 2, JOHNSTON et al. (23), HEADINGTON und UMIKER (22), LOKEN et al. (26), oder auf die Seitenventrikel beschränkt war (CAVANAGH et al. (8), Fall 1).

In 13 Fällen wurde ein EEG abgeleitet, das in jedem Fall anormal war. Doch war generell in den EEG-Befunden keine Spezifität oder Signifikanz zu entdecken, so daß die von RICHARDSON (41) zitierte Zusammenfassung von Dr. John ABBOT noch gilt: "Diffuse slow-wave (delta or theta) activity of a sort in no way distinctive of this disorder, with normal activity persisting or obliterated and with asymmetries corresponding with the structural abnormalities. In one case flattening and sharp waves were noted on the side of greater structural abnormality." Dem EEG-Befund könnte insofern eine - wenn auch sehr geringe - Bedeutung zukommen, als er, wenn er im Sinne der obigen Zu-

ZUSAMMENFASSUNG DER BEFUNDE VON 34 FÄLLEN PROGRESSIVER MULTIFOKALER LEUKOENCEPHALOPATHIE

Autoren	Alter	Geschl.	Assoziierte Diagnose	Krankheit Dauer	Neurologische Erkrankung Hauptmanifestation	Dauer	Neuropathol. Befunde Herdlokalis.	Hirn- gewicht	Laborbefunde
HALLER-VORDEN Fall 1	45	Mann	Miliartuberkulose	?	Dysarthrie schwere Demenz, verschwommene Sprache, starker Sehverlust, terminal: völlige Versteifung	1 Jahr	Mark-Rinden-Grenze Mark-Rinden-Stammgangl.	typ. Zellbefunde, 1020 g karyorhekt, Figuration	---
Fall 2	71	Frau	---	---	Senile Demenz, Aphasie, allgem. choreatische Bewegungstörung.	6 Mon.	Hemisphärenmarklager, re. Occipitalpol, Schädigung der Stammganglien Nervenzellen	typ. Zellbefunde, 1000 g	Hydrocephalus ext. u. Int., entzündl. Infiltrate in Pia
WINKELMAN und MOORE	44	Frau	Morbus Hodgkin	18 Mon.	Linksseitige Hemiparese, Stupor, bilaterale Pyramidenbahnz.	9 Mon.	Hemisphärenmarklager, Stammganglien	---	lymphogranulomatöse Durainvasion mit STERNBERG-REED-Zellen
BATEMAN et al.	43	Mann	Morbus Hodgkin	2 Jahre	Fortschreitende Sehversch., Demenz, Dysarthrie, Parese des rechten Armes	2 Mon.	diffuse Occipitaliasionen	typ. Zellbild	---
CHRISTENSEN u. FOG	59	Mann	Sarkoidose	?	Agraphie, Alexie, Aphasie, Sehversch. bis Erblindung, Facialisparese li., Demenz Stupor	5 Mon.	posteriore Teile beider Hemisphären	typ. Zellbild, perivasculäre lymphocyäre Infiltrate	"alight rise" des Proteingehalts im Liquor cerebrosp.
ASTRÖM et al. Fall 1	71	Frau	chron. lymphat. Leukämie	(19 Jahre)	Desorientiertheit, fortschr. Lähmung, Hemiparese li., Sehschwäche bis Erblindung	4 Mon.	Hemisphärenmarklager	typ. Zellbild	Proteingehalt 22 mg% u. 25 Lymphoc./cm ³
Fall 2	73	Frau	chron. lymphat. Leukämie	?	Gangunsicherheit, homonyme Hemianopsie, Desorientiertheit, Hemiparese re., Aphasie, Stupor	4 Mon.	Mark-Rinden-Grenze, Parietallappen	typ. Zellbild	Proteingehalt: 29 mg% im Liquor, leichte Ventrikeldilatation
Fall 3	42	Mann	Morbus Hodgkin	?	Aphasie, gelstige Verwirrung	3 Mon.	Hemisphärenmarklager, besonders Parietalregion links	typ. Zellbild, basophile Rundkerne in interfasculären Reihen	---

CAVANAGH et al. Fall 1	55	Mann.	Morbus Hodgkin	5 Jahre	Schwache linksseitige Hemiparese, Demenz	2 Mon.	Frontallappen re, beiders, Parietalregion	typ. Zellbild	1480 g	Dilatation der Seiten- ventrikel
Fall 2	66	Mann	chron. lymphat. Leukämie	3, 5 Jahre	Schleimtrichterung, homonyme Hemianopsie, Hemiparese II., Aphatie, Bewußtseinsverlust, Konfusion	6 Mon.	Hemisphärenmarklager, besonders paraventriculär	typ. Zellbild	1380 g	---
LLOYD u. URCH	57	Frau	Lymphosarkom	?	Kopfschmerzen, sensorische Störungen links, Sehbeeinträchtigung	8 Mon.	Cortex, Pons, Stammganglien	typ. Zellbild	1290 g	---
SMITH	57	Mann	?	4, 5 Mon.	Desorientiertheit, Alexie, homonyme Hemianopsie re., Hemiparese re., Sehversch. bis Erblindung	4 Mon.	?	typ. Zellbild	?	Proteingehalt 91 mg% u. 1 Lymphocyten/cm im Liquor
FISHER et al.	54	Mann	Carcinoma aetiae	?	Kopfschmerzen, Sehbeeinträchtigung, Hemiplegie re., Aphasie, Demenz	5 Mon.	Marklager u. Occipitalap- pen beiders.	typ. Zellbild und periphere Nervengeneration	1370 g	Liquor mit Proteingehalt von 435 mg% xanthochrom
HALLER- VORDEN u. HOELSCHER	47	Frau	Morbus Boeck	2 Jahre	Progressive Gangunsicherheit und Sehbeeinträchtigung	4 Mon.	---	typ. Zellbild	---	---
SIBLEY u. WEISBERGER	57	Mann	chron. lymphat. Leukämie	6 Jahre	Homonyme Hemianopsie u. Hemiparese links, Sehversch. Letztgüte, Koma	7 Woch.	Marklager beiderseits denselb., Cerebellum und Hirnstamm	typ. Zellbild	1700 g (fix.)	Liquorproteingehalt 35 mg% u. 2 mononucleare Zellen/ cmm
DOLMAN u. CARNS	51	Mann	Morbus Hodgkin	13 Jahre	Homonyme Hemianopsie, Facialisparese u. Ataxie II., Dysarthrie u. Dysphagie, spastische Hemiparese re.	4, 5 Mon.	Beiderseits Frontallappen u. Capsula int., re. Parietallap- pen, Cerebellum	typ. Zellbild	?	?

RICHARD- SON Fall 4	65	Mann	chronische mye- loische Leukämie	4 Mon.	Verwirrtheit, Sprachstörungen, linkseitige Lähmung, Dys- arthrie	Frontoparie- tale Region rechts	typ. Herde vgl. oben: jedoch keine Gleamatrocyten, auch die stark basophilen Rund- kerne verringert, in den Herden verstreute Plas- mazellen.	---	---
Fall 5	49	Mann	Lymphom	3 Mon.	Hemiparese rechts, Gedäch- tnischwund, Dysarthrie, Aphasie	Mark-Rinden- Grenze, bes. in den Front- tallappen, zentrale Kerne	vgl. Fall 4, baso- phile Rundkerne häufig mit eosin- ophilen intra- nuclearen Eitr- schlüssen.	---	---
Fall 6	31	Mann	Morbus Hodgkin	7 Jahre	Schverschlechterung bis zu homonymer Hemianopsie re., Hemiparese re., linkseitige cerebellare Ataxie, Erblindung	Posteriore Teil- le beider Hemi- sphären	vgl. oben	---	22 mg% Proteingehalt im Liquor
Fall 7	82	Mann	Coronar-Ekran- kung und Spit- zen-Tbc.	+ 15 Jahre	Geistige Trägheit, Dysarthrie, minimale Hemiparese links	1 Mon. Hemisphären, Cerebellum, Hirnstamm	typ. Zellbild, in 1 Riesenastro- cyten multipolare mitotische Fig., starke perivascu- l. lymphocyäre Infiltration.	---	---
Fall 8	42	Mann	chronische mye- loische Leukä- mie	2 Jahre	Schwindel, Apathie, Demenz, Hemiparese links	3 Woch. Hemisphären, Cerebellum	typ. Zellbild, un- gewöhnliche Ver- änderungen in der Körnerzellschicht der cerebellaren Cortex.	---	---
Fall 9	66	Frau	Carcinomatose	2 Jahre	Schwindel, Dysphagie, Facialis- parese links, Benommenheit, Nystagmus, Ataxie des re. Armes	2 Mon. Cerebellum u. Parietallregion links	typ. Zellbild, Veränderungen der Körnerzell- schicht wie in Fall 8.	---	---

Fall 10	35	Mann	Lymphosarkom	7 Jahre	Gedächtnischwund, Aphasie, Hemiparese rechts, Dysphagie, Coma	3 1/2 Mon.	Hemisphären, beid., linke, Hirnstamm	typ. Zellbild, häufig eosinophile Erischulose in basophilen Rundkernen.	---	---
MANCALL	41	Mann	chronische lymphat. Leukämie	?	Generalisierte Krämpfe	5 Tage	?	?	?	?
DOLMAN	58	Mann	chronische lymphat. Leukämie	?	Allgemeine Krämpfe	4 Tage	?	?	?	?
HEADINGTON u. UMKER	41	Mann	Miliäre Tbk.	8 Jahre	Hemiparese und Hemiplegie re., Hemiparese li., Aphasie, Dysphagie, Nystagmus	5 Mon.	Hemisphäre li., Pons, Medulla, Rückenmark	typ. Zellbild, auch im Rückenmark, Riesencysten mit mitotischen Fig.	---	Dilatation des Ventrikelsystems.
LOKEN et al.	45	Mann	Morbus Boeck	2 Jahre	Verwirrtheit, Facialis- u. Hemiparese re., Dysphagie, Dysarthrie, Ataxie des Armes und Beines li., terminal: Paralyse, Somnolenz	8 Mon.	Hemisphären, Basalkerne, Cerebellum	typ. Zellbild	1600 g	Liquor-Prozentsgehalt 66 mg%
MORNINGSTAR	?	?	Andraco-Silicose	?	?	?	?	?	?	?
NOBLE	?	?	Maligne Entartung des reticulo-endothelialen Systems	?	?	?	?	?	?	?
GALLAI et al.	44	Frau	Morbus Hodgkin	?	Facialisparese, spastische Hemiparese li., Bewußtseinsstörung, Dysphagie	100 Tage	Mark-Rindengrenze vom Frontal- bis Beginn des Occipitallappens, Frontal- u. Occipitallappen re., Putamen, Medulla	typ. Zellbild	---	---

JOHNSTON et al.	41	Mann	Miliäre Tbc. u. Morbus Boeck	7, 5 Jahre	Progressive Lähmung re., Dysphagie, Aphasie, Nyctag- mus, linksseitige Lähmung	7 Mon.	Hemisphären, bes. links, Pons, Medulla, Rückenmark	typ. Zellbild, auch im Rückenmark	?	Liquor vorübergehend mit Proteingehalt von 70 mg% und mit 40 Zellen
D'AGOSTINO et al.	81	Frau	Polycythaemia vera	4 Jahre	Hemiparese links	3 Mon.	Hemisphären- marklager u. Parietallappen re., Cortex d. Parietallappen links	typ. Zellbild, Makrophagen, basophile Rund- kerne mit roten Einschlusskörper- chen	1290 g	?
WEINSTEIN et al.	59	Mann	Idiopathischer Hypersplenis- mus	6, 5 Mon.	Lähmung 3. Mittelfinger der re. Hand, Lähmung des re. Oberarmes und re. Schulter, geisige Verwirrung-Hemi- plegie	2 Mon.	Parasagittale weiße Substanz vom posterioren Teil der Frontal- region bis zum Occipitallappen durchgehend, corpus callosum, Mark-Rinden- Grenze im re. Temporallappen	typ. Zellbild		46 mg% Proteingehalt u. 63 mg% Zucker im Liquor
BETHLEM et al.	80	Mann	Multiple Myelom	1, 5 Jahre	Sensorische Aphasie, linksse. Hemiparese, totale Paralyse des li. Armes u. Beines, linkssei- tige homonyme Hemianopsie, Coma	2 Mon.	Parietal- u. Occipitallappen	typ. Zellbild, basophile Rund- kerne mit eosi- nophilen Ein- schlüssen, Pha- gocyten	1450 g	?
CHRISTEN- SEN et al.	65	Frau	Morbus Boeck	?	Parese des li. Armes, Reflex- steigerung, Parese der li. Seite, Benommenheit	6 Mon.	Frontal- u. Occipitallap- pen li.	typ. Zellbild	1100 g (fix.)	
Eigener Fall	28	Mann	Morbus Boeck	11 Jahre	Schwäche des linken Beines, Schwindelgefühle, starke Schwa- che des rechten Beines, linkssei- tige Hemiparese, Dysphagie, rechtsseitige Lähmung	5 Mon.	Bevorzugt Mark- rinden-Grenze beider Hemi- phären, weiße Substanz beider Fronto-Parietale- Hemisphären bevorzugt in den Parietallap- pen und im Oc- cipitalpol, wei- ße cerebellare Substanz, re. Stammganglien, Rückenmark	verschiedenste klei- ne und kleinste Her- de, die ineinander übergehen, in der Fronto-Parietale- Grenze eine etwa 1x3 cm große Läsion aus- einzelnen konfluieren mit unschar- fer, unregelmäßiger Begrenzung: verschie- dene Herde an der Mark-Rinden-Grenze beider Hemisphären bis zu 1 cm Ø		

TABELLE Nr. II

ALTERSVERTEILUNG

Durchschnittsalter der Männer (24 Fälle):	50,25 Jahre
Durchschnittsalter der Frauen (10 Fälle):	62,10 Jahre
Durchschnittsalter insgesamt:	53,73 Jahre

	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84
11												
10												
9												
8				♀								
7				♀			♀					
6				♀			♀					
5				♀			♀					
4				♀	♀		♀		♀			
3				♀	♀		♀		♀	♀		
2				♀	♀	♀	♀		♀	♀	♀	♀
1	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♀	♂	♀	♀		♂

Abzisse: Lebensalter der Patienten

Ordinate: Anzahl der auftretenden Fälle

TABELLE Nr. III
GRUNDKRANKHEITEN (36 Fälle)

GRUNDKRANKHEIT	Anzahl der Fälle
Hodgkin'sche Krankheit	7
Chronische lymphatische Leukämie	6
Chronische myeloische Leukämie	2
Lymphosarkom	2
Lymphom	1
Multiples Myelom	1
Maligne Erkrankung des RES	1
Polycythaemia vera	1
Sarkoidose	5
Tuberkulose	2
Miliare Tuberkulose	
+ Morbus Boeck	1
Coronarerkrankung	
+ Spitzentuberkulose	1
Carcinomatose	2
Idiopathischer Hypersplenismus	1
Anthraco-Silicose	
(mit reaktiver Milzhyperplasie)	1
ohne nachgewiesene Grundkrankheit	2
	36
	=====

TABELLE IV
HERDVERTEILUNG (31 Fälle)

GEBIET	Häufigkeit des Befalls
I. Großhirn	31
1. Parietallappen	21
2. Occipitallappen	16
3. Frontallappen	12
4. Temporallappen	4
II. Hirnstamm	6
1. Thalamus	4
2. Medulla oblongata	3
3. Pons	3
4. Putamen	2
5. Globus pallidus	2
6. Pulvinar	1
7. Striatum	1
7. Hypothalamus	1
III. Kleinhirn	8
IV. Rückenmark	3

TABELLE V
NEUROLOGISCHE SYMPTOME (32 Fälle)

SYMPTOME	Anzahl der Fälle
I. Motorische Störungen	29
1. Hemiparese	24
2. Dysarthrie	11
3. Dysphagie	8
4. Facialisparese	5
5. nicht spezifiziert	3
II. Veränderungen des Geistes- und Bewußtseinszustandes	24
1. Demenz	9
2. Verwirrtheit, Desorientiertheit	9
3. Coma	3
4. Stupor	3
5. Somnolenz	2
III. Beeinträchtigung des Sehvermögens	14
1. Homonyme Hemianopsie	7
2. Erblindung	4
IV. Aphasie, Agraphie, Alexie	11
V. Ataxie	8
VI. Kopfschmerzen	3
VII. Sensorische Ausfälle	3
VIII. Nystagmus	3

sammenfassung anormal ist und alle anderen Untersuchungsmethoden keinen Hinweis geben, zumindest die Verdachtsdiagnose progressive multifokale Leukoencephalopathie in Betracht kommen läßt.

Es soll ferner darauf hingewiesen werden, daß sich die im Jahre 1958 von ASTRÖM et al. auf Grund ihrer damaligen Befunde geprägte, rein deskriptive Bezeichnung progressive multifokale Leukoencephalopathie durch die Ergebnisse der seither veröffentlichten Fälle als unzureichend bzw. unzutreffend erwiesen hat. Wenn auch an dem progressiven und multifokalen Charakter der Erkrankung kein Zweifel besteht, so trägt doch die bisherige Bezeichnung zwei jüngeren Erkenntnissen nicht Rechnung:

- 1.) Es erkrankt grundsätzlich nicht ausschließlich die weiße Substanz des Großhirns allein (Leukoencephalopathie). Es finden sich ebenso Herde in der Rinde oder in der grauen Substanz der Stammganglien. Dabei reichen die Beschreibungen von der Mitteilung isolierter Herde in der Rinde des Großhirns (SIBLEY und WEISBERGER (48)) oder des Kleinhirns (RICHARDSON (31)) bis zu zahlreichen Mitteilungen multipler Entmarkungsherde in der grauen Substanz der Rinde und der Stammganglien (vgl. Tabelle Nr. IV).
- 2.) Es finden sich bei nunmehr 3 Fällen (HEADINGTON und UMIKER (22), JOHNSTON et al. (23), eigener Fall) im Rückenmark die gleichen Herde und das gleiche cytopathologische Bild wie im Großhirn, was gegen eine Beschränkung des Krankheitsprozesses auf das Großhirngebiet allein spricht (Leukoencephalopathie).

Es erscheint daher gerechtfertigt und erforderlich, diesen Krankheitsprozeß mit dem Namen progressive multifokale Encephalomyelopathie (p. m. EMP) zu belegen, der die neueren Ergebnisse berücksichtigt. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird die Bezeichnung progressive multifokale Leukoencephalopathie durch "progressive multifokale Encephalomyelopathie (p. m. EMP)" ersetzt.

Zur Differentialdiagnose der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie

Die progressive multifokale Encephalomyelopathie ist ein spezifisches und eigenständiges Krankheitsbild eigener nosologischer Prägung. Sie erfüllt mit der Anordnung multipel verbreiteter Herde mit Destruktion der Myelinscheiden unter relativer Schonung der Achsenzylinder, Nervenzellen und Stützstrukturen die allgemein anerkannten Kriterien für eine demyelinative Erkrankung (ADAMS

und KUBIK (1)). Des weiteren sind die Myelinabbauprodukte von dem gewöhnlichen sudanophilen Typ.

Obwohl schon ASTRÖM et al. (5) im Jahre 1958 die nosologische Eigenständigkeit dieses Krankheitsbildes dargelegt und abgegrenzt haben, besteht doch in manchen Fällen große Ähnlichkeit mit anderen Entmarkungsencephalomyelitiden, so daß differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten können. So betrachtet CHRISTENSEN (9/10) sowohl den von ihr im Jahre 1955 unter dem Titel "A Case of Schilders' Disease in an Adult with remarks to the Etiology and Pathogenesis" veröffentlichten Fall, den ASTRÖM et al. (5) prüften und für progressive multifokale Leukoencephalopathie ansahen, als auch den von ihr im Jahre 1960 in der Arbeit "A comparative study of 16 cases of diffuse sclerosis with special reference to the histopathological findings" enthaltenen 16. Fall, der in die vorliegende Arbeit aufgenommen wurde und gleichfalls als progressive multifokale Encephalomyelopathie angesehen wird, nach persönlicher Mitteilung als eine diffuse Sklerose vom sudanophilen Typ.

Eine Abgrenzung dieser beiden Krankheitsbilder ist schwer zu treffen, und es haben auch schon Autoren auf ihre Ähnlichkeit hingewiesen (ASTRÖM et al. (5), WEINSTEIN et al. (52)). Bei den von SCHILDER (45) für die Encephalitis peraxialis diffusa geforderten Merkmalen - unter makroskopischen Gesichtspunkten: 1. Erhaltenbleiben der Gesamtkonfiguration des Gehirns; 2. große Ausdehnung der Krankheitsherde; 3. Beschränkung der krankhaften Veränderungen auf die weiße Substanz des Gehirns bei fast völligem Verschontbleiben der Rinde, während die Stammganglien betroffen sein können; 4. scharfe Begrenzung der Herdbildung; und unter mikroskopischen Gesichtspunkten: 1. Untergang der Markscheiden bei relativer Intaktheit der Achsenzyylinder; 2. reichlich große "Spinnenzellen" (Astrocyten), Körnchenzellen und Gliafaserbildung in den Entmarkungsherden; 3. Infiltration der Gefäßscheiden mit Körnchenzellen und Lymphocyten - läßt sich doch eine Abgrenzung der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie durchführen, wenn man jeweils das charakteristische cytologische Gesamtbild beider Krankheitsprozesse vergleicht. Im Gegensatz zur progressiven multifokalen Encephalomyelopathie, deren Läsionen grundsätzlich aus dem Zusammenfließen kleinerer Herde entstehen, ist die diffuse Sklerose makroskopisch dadurch gekennzeichnet, daß ausgedehnte primär zusammenhängende und relativ scharf begrenzte Demyelinisierungsgebiete in beiden Hemisphärenmarklagern auftreten, und daß multiple Herde im Hirnstamm und Kleinhirn, vor allem aber isolierte Entmarkungsherde in der Rinde fehlen. Eine weitere Unterscheidung läßt das mikroskopische Zellbild zu. Bei der progressiven multifokalen Leukoencephalopathie sind die astrocytären Riesenzellen größer und ihre Kerne bizarrer als die hyperplastischen Astrocyten, die bisher bei irgendeiner Form von diffuser Sklerose beschrieben worden sind. Unterschiedlich ist bei der diffusen Sklerose auch die Lokalisation dieser hyperplastischen Astro-

cyten am Rande der Läsionen, während im Herdzentrum nur eine Häufung von Fettkörnchenzellen auf dem Hintergrund einer Fasergliose angetroffen wird. Schließlich zeigt die diffuse Sklerose vom klinischen Aspekt her nicht den progressiven und akuten Charakter des hier behandelten Krankheitsbildes. Das Zellbild der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie ist mit dem gleichzeitigen und charakteristischen Auftreten der astrocytären Riesenkerne und der stark basophilen Oligodendrocytenkerne - derartige Veränderungen der Oligodendroglia finden sich bei der diffusen Sklerose nicht - durchaus singulär und signifikant für dieses Krankheitsbild, so daß eine Aufnahme der beiden Fälle von CHRISTENSEN (9/10), die beide die für die progressive multifokale Encephalomyelopathie typischen zellulären Veränderungen aufweisen, in diese Arbeit gerechtfertigt erscheint.

Inwiefern zwischen den Entmarkungskrankheiten Verwandtschaft oder Identität besteht, wird letztlich erst nach der Erforschung der kausalen Genese entschieden werden können. Vorläufig wird man sich mit der Feststellung begnügen müssen, daß die anatomischen Veränderungen und deren formale Pathogenese Ähnlichkeiten zeigen können. Da die Reaktionsmöglichkeiten des Nervengewebes wie die anderer Gewebe beschränkt sind, können verschiedene Noxen ähnliche anatomische Veränderungen hervorrufen, die demnach unspezifisch sind. Ähnlichkeit oder Identität anatomischer Veränderungen allein lassen infolgedessen keine Rückschlüsse auf die gleiche kausale Genese zu.

ZUR FRAGE DER ÄTIOLOGIE DER PROGRESSIVEN MULTIFOKALEN ENCEPHALOMYELOPATHIE

Innerhalb ätiologischer Betrachtungen ist es notwendig, einige Überlegungen und Feststellungen zur Pathogenese der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie zu treffen:

1. Das kombinierte Vorkommen der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie mit anderen zentralnervösen Prozessen, die Ursache für diese Erkrankung sein könnten, ist nicht bekannt. Insofern ist bei diesem Krankheitsbild ein Zusammenhang mit anderen encephalitischen Prozessen nicht gegeben.

2. Nur theoretische Bedeutung kommt der vasculären Genese der Herde zu, die ASTRÖM et al. (5) als erste vermuteten. Bei der jetzt größeren Anzahl verfügbarer Fälle hat sich jedoch der Eindruck von ASTRÖM et al. (5), daß die Entmarkungsherde eine überwiegend perivasculäre Verteilung zeigen, nicht bestätigt. FISHER et al. (15) und RICHARDSON (41) fanden zwar bei Serienschnitten auch innerhalb kleiner Herde mindestens ein winziges Gefäß, aber sie kommen zu dem Schluß, daß in Anbetracht der normalerweise im Gehirn befindlichen großen Anzahl solcher Gefäße diesen Befunden keine Signifikanz beigemessen werden kann. Gegen die Gefäßgebundenheit der Herde und die Theorie einer im Blut kreisenden und aus ihm austretenden schädigenden Noxe spricht weiterhin, daß nicht das gesamte Hirn wahl- und systemlos von multipel verstreuten Herden übersät ist, sondern das Verteilungsmuster der Herde in nahezu allen Fällen ausgesprochene Prädispositionsstellen erkennen läßt. Hinsichtlich der gefäßgebundenen Entstehung der Herde muß noch erwähnt werden, daß es zwar PUTNAM (38) durch experimentelle Venenverlegung gelang, Entmarkungsvorgänge hervorzurufen, aber man kann von dem Markscheidenuntergang als solchem nicht auf die gleiche Entstehungsart schließen.

3. Für die Diffusion eines myelinschädigenden Agens aus den Liquorräumen zeigen sich keine Hinweise. In keinem der Fälle wurde eine Veränderung des Ependyms beschrieben, und die Lokalisation der Herde ließ keine Ventrikelabhängigkeit erkennen. Auffallend ist auch, daß im Rückenmark, das von allen Seiten von Liquor umspült ist, erst bei 3 von insgesamt 36 hier erfaßten Fällen (JOHNSTON et al. (23), HEADINGTON und UMIKER (23) und dieser Fall) Herde beschrieben worden sind. Diese Tatsache spricht gegen die interessante Hypothese von HALLERVORDEN und SPATZ (21), die auf Grund von Farbstoffexperimenten von SPATZ (50) - er injizierte wochenlang kleine Mengen von Trypanblau in den Liquor von Kaninchen und konnte bei der Sektion feststellen, daß der Farbstoff von der äußeren und inneren Oberfläche in das

Gehirn hineindiffundiert war, ganz unabhängig von einzelnen nervösen Strukturelementen - betonen, "daß das Gehirn sich auch als einheitliche Masse von einer jenseits des mikroskopisch Erkennbaren gelegenen kolloidalen Struktur verhalten kann", und auf Grund ihrer Beobachtungen an die Möglichkeit glauben, daß bei den verschiedenen Entmarkungskrankheiten die demyelinisierten Herde durch die Diffusion eines myelinlösenden Stoffes vom Gefäß- oder Ventrikelsystem aus entstehen können.

4. Im Rahmen der Entmarkungskrankheiten vertritt PETTE (37) den Standpunkt einer allergischen Genese. Er sieht im klinischen und anatomischen Verlauf der Entmarkungsencephalomyelitiden zahlreiche Faktoren, die allergisch-hyperergischen Vorgängen gleichzusetzen sind. Nach PETTE sind die Stadien der hyperergischen Reaktion folgende: 1. Erweiterung der Strombahn mit Verlangsamung bzw. Stase der Blutzirkulation und Lockerung der Gefäßendothelien mit veränderter Permeabilität; 2. Austritt von Blutplasma aus der Blutbahn in das Gewebe; 3. Schädigung des umliegenden Gewebes und 4. Organisation der aus den Geweben ausgetretenen Bestandteile sowie ihrer Reaktionsprodukte und Narbenbildung. Im klinischen Erscheinungsbild dokumentiert sich das allergische Geschehen durch folgende Faktoren: 1. "Das plötzliche Ingangkommen der Krankheit, meist ohne nachweisbare Vorerscheinungen, etwa nach Art einer Serumkrankheit; im anatomischen Substrat die förmliche Eruption des Prozesses. 2. Das häufige Auftreten des Prozesses im Anschluß an bestimmte Infektionskrankheiten, an einen katarrhalischen Infekt, an Schutzimpfungen, nach einer Durchkühlung oder Durchnässung sowie nach sonstigen klimatischen Einflüssen. 3. Die über den Durchschnitt hinausgehende prozentuale Erkrankungsziffer in bestimmten Sippen und 4. die Neigung zum schubförmigen Verlauf." PETTE (37) schließt: "Im klinischen wie anatomischen Ablauf der Entmarkungsencephalomyelitiden sind zahlreiche Momente nachweisbar, die allergisch-hyperergischen Vorgängen gleichzusetzen sind. Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie der Schutzimpfungen geben dieser Auffassung eine wesentliche Stütze, insofern die postvaccinalen Lähmungen im Gefolge bzw. Verlauf von bestimmten Schutzimpfungen (Lyssa, Vaccine, Tetanus, Typhus, Paratyphus), die klinisch und anatomisch das Bild einer Entmarkungsencephalomyelitis zeigen, als Auswirkung einer Antigen-Antikörperreaktion gedeutet werden müssen. Viele Gründe sprechen dafür, daß die überwiegende Anzahl der Entmarkungsencephalomyelitiden, welcher Art sie auch seien, Folge einer Antigen-Antikörperreaktion, ausgerichtet auf das Zentralnervensystem (Neuroallergie), sind. Für die Sensibilisierung des neuralen Systems kommt neben künstlich einverleibten Eiweißstoffen (Schutzimpfung) vor allem bestimmten Infekten ausschlaggebende Bedeutung zu. Die Virus- und Bakterienproteine wirken in gleicher Weise als Antigen wie die artfremden Eiweißkörper der Serumimpfstoffe. Aus-

gelöst wird der hyperergisch-neurale Prozeß nicht nur durch spezifische Reize (rezidivierende sowie chronische Infekte), sondern auch durch unspezifische Reize (klimatische Einwirkung, Durchkühlung, hormonale Krisen, vegetative Erschütterungen u. a. m.). Der Verlauf in Schüben (Multiple Sklerose) entspricht einer rezidivierenden hyperergischen Entzündung."

Wir sind jedoch mit PETERS (35) der Meinung, daß diese Arbeitshypothese PETTE (37) auf die perivenösen bzw. parainfektösen Encephalomyelitiden zutreffen mag, daß sich jedoch die typischen anatomischen Veränderungen der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie wie bei der multiplen Sklerose im Unterschied zu den perivenösen Encephalitiden nicht auf die beschriebenen Gefäßbahnschädigungen, hämodynamischen Faktoren und den primären Plasmaaustritt, d. h. auf die Folgen einer serösen Entzündung, zurückführen lassen. Das feingewebliche Gepräge der perivenösen Encephalitiden zeigt ein grundsätzlich anderes Bild als die progressive multifokale Encephalomyelopathie, wenn auch einige der von PETTE geforderten Voraussetzungen bei beiden Krankheitsbildern übereinstimmen. PETERS (35) kommt zu dem Schluß: "Für den Morphologen gibt es unserer Meinung nach bis heute keine genügend sicheren Anhaltspunkte zur Stützung der Arbeitshypothese PETTEs, wonach auch die Entmarkungskrankheiten im engeren Sinne (Multiple Sklerose, akute multiple Sklerose, konzentrische Sklerose, sklerosierende Entzündung des Hemisphärenmarkes, Neuromyelitis optica) Folgen einer Antigen-Antikörperreaktion sind." Diese Feststellung von PETERS (35) trifft ebenso auf die progressive multifokale Encephalomyelopathie zu.

5. Es erhebt sich die Frage, inwiefern für das Ingangkommen der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie nicht endogene Momente konstitutioneller oder hereditärer Art eine Voraussetzung bilden oder durch bestimmte Faktoren eine spezifische Disposition angenommen werden muß. Bei der diffusen Sklerose z. B. denkt CREUTZFELDT (12) an eine anlagebedingte Minderwertigkeit der glösen Elemente. CREUTZFELDT (12) spricht von einer "biologischen Insuffizienz, bei der schon der einfache Reiz des normalen Lebens nekrobiotisch wirkt." Diese Hypothese mag im Speziellen auf die familiär-degenerativen Fälle der diffusen Sklerose, bei denen die pathologischen Veränderungen die Insuffizienz der Glia und des Gefäßapparates nahelegen, aber nicht im allgemeinen auf die Entmarkungsencephalomyelitiden und innerhalb derer auf die progressive multifokale Encephalomyelopathie zutreffen. Bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie gibt es keine sicheren anatomischen, genetischen und klinischen Befunde, die für eine anlagebedingte Minderwertigkeit des Zentralnervensystems sprechen. Unter den für die pathogenetische Wertigkeit schwer schätzbaren Faktoren für die bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie auftretende Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Zentral-

nervensystems erscheint daher das Vorliegen anlagebedingter Momente ausgeschlossen, aber unserer Meinung nach kommt dafür der Grundkrankheit eine umso größere Bedeutung als Dispositionsfaktor für die veränderte Reaktionslage des Zentralnervensystems zu.

6. Die spezifisch-infektiöse Genese, wie sie PETERS (34) für die Multiple Sklerose u. a. in Betracht zieht, ist für die Entmarkungsencephalomyelitiden im allgemeinen durch nichts gesichert, wenn auch nicht ausgeschlossen. Eine Möglichkeit, darüber Klarheit zu verschaffen, bestände darin, den Liquor der an progressiver multifokaler Encephalomyelopathie Erkrankten zu überimpfen und Ergebnisse abzuwarten.

Bei der Behandlung dieses ätiologischen Problems bedarf es Klarheit über den eigentlich primären Initialvorgang dieses Krankheitsprozesses. Hier stehen sich zwei Meinungen gegenüber: Die Mehrzahl der Autoren (HALLERVORDEN, WINKELMAN und MOORE (53), CHRISTENSEN und FOG (9), SMITH (49), LLOYD und URICH (25), FISHER et al. (15), SIBLEY und WEISBERGER (48), DOLMAN und CAIRNS (13), JOHNSTON et al. (23), HEADINGTON und UMIKER (22), D'AGOSTINO et al. (2), WEINSTEIN et al. (52) und BETHLEM et al. (7)) steht auf dem Standpunkt, daß primär das Myelin destruiert würde und der zelluläre Vorgang der für die progressive multifokale Encephalomyelopathie typischen Oligodendrocyten- und Astrocytenveränderungen als Antwortreaktion und Reparationsmechanismus sekundärer Natur seien. Die Minderzahl der übrigen Autoren (ASTRÖM et al. (5), CAVANAGH et al. (8), RICHARDSON (41), GALLAI et al. (17) vertritt die konträre Auffassung insofern, als primär der Krankheitsprozeß mit den charakteristischen zellulären Veränderungen beginne und erst später der eigentliche Entmarkungsvorgang anzutreffen sei. Die Befunde des hier mitgeteilten Falles unterstützen eindeutig die Meinung letzterer Autoren. Der kleinste auffindbare Herd besteht in einer Ansammlung proliferierender pleomorpher Mikroglia ohne jede nachweisbare Myelindestruktion. Auch in den nächstgrößeren Herden mit Mikroglia proliferation, leichter Astrocytenhypertrophie und erstem, sehr vereinzelter Auftreten dunkel basophiler Rundkerne findet sich noch keine eigentliche Entmarkung, wenn man auch von einer demyelinativen "Schattenphase", d. h. einem durch Auseinanderweichen und beginnender Quellung und Anschwellung der Markscheiden entstandenen Lichtungsbezirk, sprechen kann. Darüber hinaus spricht gegen die Auffassung, daß die Proliferation der Glia in der Substitution und Reparation der herdförmigen Veränderungen als Antwortreaktion auf den primären Markscheidenverlust zu verstehen sei, die Tatsache, daß die gliöse Reaktion vielfach über das zur Reparation erforderliche Maß erheblich hinausgeht. Das Hauptaugenmerk der Überlegungen über den Pathomechanismus der progressiven multifokalen Encephalo-

myelopathie wird insofern auf den primär zellulären Reaktionsvorgang gerichtet sein müssen.

Hinsichtlich der Ätiologie der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie kommt jedoch auch der Grundkrankheit Bedeutung zu. Die Grundkrankheit ist in unserem Fall - sowie in dem hier neu aufgenommenen Fall von CHRISTENSEN (10) - die Sarkoidose. In der in dieser Abhandlung erfaßten Literatur über die progressive multifokale Encephalomyelopathie liegt in weiteren 5 Fällen - dabei besteht in einem Fall die Grundkrankheit in dem kombinierten Vorkommen von miliarer Tuberkulose und Morbus Boeck - dieselbe Grundkrankheit vor. Mit 3 Ausnahmen gesellt sich die progressive multifokale Encephalomyelopathie auch in den übrigen Fällen zu langwährenden chronischen Erkrankungen des retikuloendothelialen, lymphatischen oder hämatopoetischen Systems, deren Gemeinsamkeit RICHARDSON (41) in einem neoplastischen Prozeß sieht. ASTRÖM et al. (5) weisen auf das häufige Vorkommen bei Retikulosen hin. CAVANAGH et al. (8) vermuten, daß in den sich zu den Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems hinzugesellenden Fällen die Veränderungen durch eine Störung der normalen Immunmechanismen ausgelöst worden sei, oder es entstünden, vielleicht an Hand der Auto-Antikörperbildung, Myelinabbaustoffe. Sie denken bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie auch daran, daß das Nervensystem bei Herabsetzung der normalen Immunität durch einen pathogen werdenden Mikroorganismus geschädigt werden könnte. Nach RICHARDSONs (41) Annahme, die die meisten nachfolgenden Autoren akzeptieren und zitieren, tritt das pathologische Bild "bei solchen Zuständen in Erscheinung, die immunologisch mit Hyporeaktivität einhergehen (Lymphom, Leukämie, Sarkoidose, Carcinomatose, und hohes Alter); aus diesem Grunde ist auch die Resistenz gegenüber Infektionen herabgesetzt. Die Veränderungen der Oligodendrocyten- und Astrocytenkerne decken sich mit den cytopathologischen Effekten eines Virus." RICHARDSON (41) nimmt eine Virusinfektion an, die eine atypische Läsion verursacht. Wie recht RICHARDSON mit seiner Hypothese hatte, beweisen folgende Untersuchungsergebnisse:

In diesem Zusammenhang ist es von großer Wichtigkeit festzustellen, daß es G. M. ZU RHEIN gelang, bei progressiver multifokaler Encephalomyelopathie in den Kernen der alterierten Oligodendrocyten virusähnliche Partikel elektronenmikroskopisch nachzuweisen. In ihrer Publikation vom Februar 1965 beschreibt G. M. ZU RHEIN diese Partikel als sphärische Körper von ziemlich einheitlicher Größe zwischen 33 und 36 μ und ordnet sie der Papova-Virus-Gruppe zu.

Wenn schon dieser Befund einen gewissen Beleg für die bis dahin theoretischen Überlegungen CAVANAGHs (8) und RICHARDSONs (41) darstellte, so kommt ihm umso größere Bedeutung für die Ätiologie des vorliegenden Krank-

heitsbildes zu, als es G. M. ZU RHEIN im vorliegenden Falle gelungen ist, in den vergrößerten, stark basophilen Kernen der Oligodendroglia virusähnliche Körperchen nachzuweisen. Untersucht wurden vereinzelt kleine Entmarkungsherde an der Peripherie größerer Läsionen, in denen sich am dichtesten die alternierten Oligodendrocyten fanden.

Die virusähnlichen Partikel bieten ein ziemlich einheitliches Bild in Form und Größe (Abb. 4). Sie sind sphärisch, finden sich bevorzugt als randständige "cluxter" in alternierender Folge mit verbliebenen Resten von Chromatinbröckchen an der Kernmembran gelegen, übersaen teilweise aber auch in großer Dichte und nicht feststellbarer Anzahl bis zu drei Viertel und mehr der untersuchten Oligodendrocytenkerne. Vereinzelt sind diese Partikel auch in kristallinischen Aggregaten in kettenförmiger Struktur angeordnet und bilden dann in ihrer Lage zueinander scharfe Winkel.

Die beschriebene charakteristische Verteilung der Viren in den Oligodendrocytenkernen kann in den Kernen von Material, das mit Papova-Viren infiziert wurde, bei allen Stämmen dieser Gruppe gefunden werden. Die intranuclearen kristallinischen Gebilde in scharfwinklig zueinander abgesetzten Aggregaten von kettenförmiger Struktur finden sich speziell beim Polyoma-Virus. Zwar lassen sich *in vitro* bei Infektionen mit diesem Stamm Entzündung und degenerative Vorgänge induzieren, aber eine Entmarkung konnte an Tieren bis dato nicht beobachtet werden.

Der eigentliche Pathomechanismus der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie bleibt unbekannt. Einen Hinweis könnte die Tatsache bieten, daß in grundsätzlich allen bisher bekannten Fällen von progressiver multifokaler Encephalomyelopathie die Grundkrankheit einen über einen langen Zeitraum währenden, chronischen Prozeß darstellt.

Für die Ätiologie der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie ist es wichtig, noch einmal zu betonen, daß das früheste Anzeichen der herdförmigen Veränderungen in einer mikrogliösen Proliferation besteht, der sich ziemlich gleichzeitig die Alterationen der Oligodendrocytenkerne anschließen. Bis zu diesem Zeitpunkt der beschriebenen ersten zellularen Reaktionsformen gibt es keinen Hinweis für einen nennenswerten Markscheidenzerfall. Die Demyelinisierung ist insofern eine Folge von Unachtslichkeiten, die sich primär in den cytopathologischen Effekten manifestieren. Nach dem nunmehr in mehreren Fällen erfolgten elektronenmikroskopischen Nachweis von identisch erscheinenden Viren in den alternierten Oligodendrocytenkernen liegt zumindest der Verdacht nahe, in einer Virusinfektion das *primum agens* für den Entmarkungsorgang bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie zu sehen. In Anbetracht der Tatsache, daß sich die progressive multifokale Encephalomyelopathie ausnahmslos auf eine der erwähnten chronischen Grundkrankheiten gewissermaßen aufbaut und daß es bisher nicht gelungen ist, im Mare-

rial anderer an progressiver multifokaler Encephalomyelopathie gestorbener Patienten irgendwelche Viren nachzuweisen, ergeben sich zwei Denkmöglichkeiten: zum einen kann die Bedeutung der chronischen Grundkrankheiten bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie darin liegen, daß sie durch Herabsetzung der körpereigenen Abwehrkräfte ein bis dahin inapparentes ubiquitäres Virus nach Muster des Herpes-Virus plötzlich pathogen werden lassen, zum anderen - unserer Meinung nach wahrscheinlicher - darin, daß die mit ihnen einhergehende immunologische Hyporeaktivität im RICHARDSONschen Sinne erst eine spezifische virale Infektion begünstigt. Daß bisher in 2 Fällen Viren, die als zur Papova-Virus-Gruppe zugehörig betrachtet werden, nachgewiesen werden konnten, stimmt insofern mit der Natur des Polyoma-Virus, eines intranucleären DNS-Virus der Papova-Gruppe, überein, als in Tumorzellen, die mit diesem Virus transformiert wurden, das Virus nur selten oder gar nicht zu finden ist. Das Polyoma-Virus vermehrt sich in Kulturen von embryonalen Mäusezellen. Vom 3. Tag an sind die sphärischen Partikel in demselben Verteilungsmuster, wie es hier in den Oligodendrocytenkernen beschrieben wurde, zu finden: in abgegrenzten Bereichen zwischen dem Chromatin, meist dicht an der Kernmembran; nach wenigen Tagen ist der Kern erfüllt von enggepackten Viruspartikeln, die das Chromatin ersetzt haben. Eine weitere Erklärung für die bisher fehlgeschlagenen Versuche, in anderen Fällen von progressiver multifokaler Encephalomyelopathie Viren nachzuweisen, könnte darin bestehen, daß es auch eine Reihe von Virus-Wirts-Systemen gibt, bei denen die Wechselwirkung der Partner auf einem Stadium stehen bleibt, das dem der Eklipse entspricht oder ähnelt, d.h. eine maskierte Infektion vorliegt. Nach unserer Meinung ist es wahrscheinlich, daß es auf Grund des nachgewiesenen viralen Infektes in Zusammenhang mit dem chronischen Prozeß, den die Grundkrankheit jeweils darstellt, primär zu Veränderungen im Genom der Oligodendrocyten kommt, woraus grundlegende Stoffwechselstörungen der Zellen, besonders im Eiweißhaushalt, resultieren. Im Hinblick auf diese spezifische ätiologische Betrachtungsweise müssen einige Bemerkungen über die Verhältnisse und Möglichkeiten der Ernährung und des Stoffwechsels der Hirnzellen gemacht werden.

Im Gehirn existiert kein extrazellulärer Raum. Sämtliche Transportmechanismen der Ernährungs- und Stoffwechselabläufe unterliegen daher einem rein zellulären Passagevorgang und an spezifische Zellelemente geknüpften Funktionsprogramm. LUMSDEN (27) schreibt hierzu: "Moreover, studies in our laboratory at that time showed clearly that water uptake (i.e. the phenomenon of pinocytosis) seemed to be entirely restricted to the tips of their processes, i.e. to those parts of the astrocytes corresponding to the vascular end plate in vivo. It seemed then logical to postulate, as was done, that the astrocytes were the barrier, the channel through which water and molecules in solution passed

from the capillary wall to the nerve cell and nerve fibre, and that extracellular space in the central nervous system was nonexistent - except in a few special regions like the area postrema."

Die Astrocyten stellen also den metabolischen Transportweg vom Gefäßapparat zur Nervenzelle dar. Die gleiche Aufgabe erfüllen die Oligodendrocyten für den Aufbau und Erhalt der Markscheiden. Auch der Mikroglia kommt nach LUMSDEN (27) innerhalb dieses Geschehens, begünstigt durch ihren hoch amöboiden Charakter, eine gesonderte Aufgabe zu: "In the normal brain which lacks intercellular fluid spaces, provision may have to be made for the transport of insoluble materials like cell secretions."

Es ist nun naheliegend, in einer durch die Infektion mit den Viren bedingten Störung dieser auf einzelne Zellelemente spezialisierten, aber zu funktionellen Einheiten zusammengefaßten und aufeinander abgestimmten Ernährungs- und Stoffwechselmechanismen die kausale Genese für die anatomischen Veränderungen und das cytopathologische Bild der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie zu sehen.

Den Viren kommt dabei die Rolle des *primum agens* bei der vorliegenden Entmarkungskrankheit zu. Es ist durchaus denkbar, daß durch das Virus selbst oder durch die Toxizität seiner Nucleinsäure der Gencode der infizierten Zellen - bei diesem Krankheitsbild der Oligodendrocyten - verändert wird. Nach der Theorie, die von LWOFF inzwischen experimentell nachgeprüft wurde, kontrolliert jedes Gen die Produktion einer spezifischen Zellsubstanz, meistens eines Enzyms. Da das Gen wiederum nur Teil des Riesenmoleküls DNS, bei manchen Viren auch RNS, ist, wird die DNS zum Träger der genetischen Information. Die Leistung der DNS erschöpft sich jedoch nicht darin, seine genetische Information reproduzierend weiter zu geben (das trifft allenfalls auf die DNS mancher Viren zu). Die DNS höherer Organismen muß über die m-RNS die Eiweißsynthese in den cytoplasmatischen Mikrosomen steuern und damit die spezifischen Proteine genetisch kontrollieren.

Es scheint so, daß an eben dieser Stelle der Ansatzpunkt der bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie nachgewiesenen Viren zu suchen ist. Daraus würden sich dann Störungen im Enzymverteilungsmuster der Oligodendrocyten ergeben, woraus sich sekundär grundlegende Stoffwechselstörungen der Zellen oder Blockierungen irgendwelcher fermentativen Teilmechanismen im normalen Metabolismus der Einzelzellen im Gehirn ableiten ließen, die ihren Ausdruck in den typischen Veränderungen der Oligo- und Makroglia finden.

Für diese ätiologische These sprechen folgende Tatsachen:

1. Bei mehreren Fällen von progressiver multifokaler Encephalomyelopathie konnte übereinstimmend in den Kernen der Oligodendrocyten Viren nach-

gewiesen werden, die der Papova-Virus-Gruppe anzugehören scheinen. Dabei bestanden auffallende Relationen zwischen der Anzahl der intranucleären Viren und dem Grad der degenerativen Kernalterationen der Oligodendrocyten zum einen und zwischen diesem und dem Ausmaß der Entmarkung zum anderen. Darüber hinaus stellt bei allen Fällen von progressiver multifokaler Encephalomyelopathie die Grundkrankheit einen chronischen Prozeß dar, der an und für sich schon einen Eingriff in den Eiweißhaushalt der zellulären Regulationen bedeutet und leicht für Störungen bzw. Entgleisungen des normalen Stoffwechselgeschehens verantwortlich gemacht werden könnte.

2. Wenn man bei den oben beschriebenen funktionellen zellulären Einheiten irgendeine Störung des normalen Stoffwechselgeschehens - wofür als auslösender, primärer Faktor die elektronenmikroskopisch nachgewiesenen Viren in Frage kommen - annimmt, ist es klar, daß sich die frühesten Symptome einer solchen Schädigung zuerst an den am metabolischen Geschehen und an den Transportmechanismen am unmittelbarsten beteiligten und in vorderster Linie stehenden Zellen zeigen werden. Hiermit stimmt überein, daß die frühesten herdförmigen Veränderungen bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie rein zellulärer Natur sind und sich erst später pathologische Veränderungen an den Endgliedern der metabolischen Kette, d. h. den Markscheiden, zeigen.

3. Auffallend ist, daß bei allen Fällen dieser Entmarkungskrankheit die typischen Veränderungen der Oligodendroglia auftreten, jedoch nicht immer die bizarren Riesen-Astrocyten gefunden werden (RICHARDSON (41)). Wenn wir von der als Demyelinisierung sekundär zum Ausdruck kommenden Wirkung auf eine primär als pathologische Veränderung der Oligodendrocyten in Erscheinung tretenden Ursache eines gestörten Zellstoffwechsels schließen und wenn man sich als diese Ursache eine durch die in den Oligodendrocytenkernen nachgewiesenen Viren bedingte allgemeine Ernährungsstörung oder nur die Schädigung eines fermentativen Teilmechanismus des normalen Stoffwechsels der Hirnzellen vorstellt, so wird erklärlich, daß bei einem Markscheidenzerfall grundsätzlich die Zellen der metabolischen Nachschublinie für die Markscheiden pathologische Veränderungen zeigen, wie es bei der progressiven multifokalen Encephalomyelopathie in jedem einzelnen Falle ist. Hierbei stellt jede lädierte oder teilgeschädigte Zelle eine Belastung für die in den funktionellen Einheiten nächstfolgende gesunde Zelle dar. Wenn diese Belastung zu groß wird, es keine Kompensationsmöglichkeiten gibt oder durch den gestörten Metabolismus cytopathogen wirkende Stoffwechselprodukte entstehen oder nicht zuletzt durch intranucleäre Vermehrung der Viren weitere Zellen von ihnen befallen werden, unterliegt die nächste Zelle pathologischen Veränderungen. Hierdurch ist das zunächst punktförmige, dann sich peripherwärts nach allen

Seiten gleichmäßig ausbreitende Wachstum der Einzelherde und das schließliche Konfluieren zunächst solitärer Herde zu größeren, zusammenhängenden Läsionen erklärt. Auf gleicher Basis von Stoffwechselstörungen können die bizarren Riesenkerne der Astrocyten entstanden sein, wobei es unklar bleibt, ob eine durch die Virusinfektion bedingte generelle Ernährungsstörung primär in den Metabolismus aller Gliaelemente eingreift oder frei werdende cytopathogen wirkende Stoffwechselprodukte, die trotz intensiver mikroglialer Proliferation beim Initialvorgang dieses Krankheitsprozesses nicht beseitigt werden können, das für die progressive multifokale Encephalomyelopathie typische pathologische Zellbild hervorrufen.

Somit kann abschließend gesagt werden, daß es mit diesem neuen Fall einer progressiven multifokalen Encephalomyelopathie und dem Nachweis von Viren in den degenerativ veränderten Oligodendrocytenkernen gelungen ist, die Arbeitshypothese von RICHARDSON (41), daß dieses Krankheitsbild mit seinen cytopathologischen Effekten Ausdruck einer immunologischen Abwehrschwäche des Zentralnervensystems und atypischer Läsionen durch ein Virus sei, zu belegen.

ZUSAMMENFASSUNG

Als progressive multifokale Encephalomyelopathie sind bisher 35 Beobachtungen in der zugänglichen Literatur bezeichnet.

Ein neuer Fall dieser progressiven multifokalen "Encephalomyelopathie" wird besprochen. Der Literaturüberblick ergibt einen weiteren bisher nicht berücksichtigten Fall dieses Krankheitsbildes. In beiden Fällen war Sarkoidose die Grundkrankheit.

Es wird angenommen, daß dieses Krankheitsbild durch eine Ernährungs- bzw. Stoffwechselstörung im normalen Metabolismus der Zellen - im Speziellen im Eiweißhaushalt - auf Grund des cytopathologischen Effektes eines intranucleären, zur Papova-Gruppe gehörenden Virus, dessen Nachweis auch in unserem Falle elektronenmikroskopisch gelungen ist, verursacht wird. Begünstigt wird diese virale Infektion durch die immunologische Hyporeaktivität auf Grund der in jedem Falle einer progressiven multifokalen Encephalomyelopathie vorausgegangenen Grundkrankheit, die stets einen langwährenden, chronischen Prozeß darstellte.

Herrn Professor Dr. O. STOCHDORPH danke
ich für die Überlassung des Themas und die
jederzeit großzügige Unterstützung bei der
Durchführung der Arbeit.

L I T E R A T U R

1. ADAMS, R. D. u. KUBIK, C. S.:
The morbid anatomy of the demyelinating disease.
Amer. J. Med. 12, 510 (1952).
2. D'AGOSTINO, A. N., PEASE, G. L. u. KERNOHAN, J. W.:
Cerebral demyelination associated with polycythemia vera.
J. Neuropath. exp. Neurol. 22, 138 (1963).
3. ANTON, G. u. WOHLWILL, F.:
Multiple, nichteitrige Encephalomyelitis und multiple Sklerose.
Z. Neurol. 12, 1 (1912).
4. ANTON, G. u. WOHLWILL, F.:
Multiple, nichteitrige Encephalomyelitis und multiple Sklerose.
Z. Neurol. 12, 3 (1912).
5. ASTRÖM, K. E., MANCALL, E. L. u. RICHARDSON, E. P., Jr.:
Progressive multifocal leukoencephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's Disease.
Brain 81, 93 (1958).
6. BATEMAN, O. J., Jr., SQUIRES, G. u. THANNHAUSER, S. J.:
Hodgkin's Disease associated with Schilders Disease.
Ann. intern. Med. 22, 426 (1945).
7. BETHLEM, J., van GOOL, J. u. den HARTOG JAGER, W. A.:
Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple Myoma.
Acta Neuropath. 3, 525 (1964).
8. CAVANAGH, J. B., GREENBAUM, D., MARSHALL, A. H. E. u. RUBINSTEIN, L. J.:
Cerebral demyelination associated with disorders of the reticuloendothelial system.
Lancet 2, 524 (1959).
9. CHRISTENSEN, E. u. FOG, M.:
A case of Schilder's Disease in an adult with remarks to the etiology and pathogenesis.
Acta Psychiat. ,Kbh. 30, 141 (1955).
10. CHRISTENSEN, E., MELCHIOR, J. C. u. NEGRI, S.:
A comparative study of 16 cases of diffuse sclerosis with special reference to the histopathological findings.
Acta Neurol. Scand. 37/3, 163 (1960).

- 10a CHRISTENSEN, E.:
Persönliche Mitteilung.
11. CREUTZFELDT, G.:
Zur Frage der sog. multiplen Sklerose.
Arch. f. Psychiatr. 68, 485 (1923).
12. CREUTZFELDT, G.:
Zur Genese der diffusen Sklerose.
3. Congr. internat. Neurol. Kopenhagen, S. 428 (1939).
13. DOLMAN, C.L. u. CAIRNS, A.R.M.:
Leukoencephalopathy associated with Hodgkin's Disease.
14. DOLMAN, C.L.:
s. Richardson, E.P., Jr.
15. FISHER, C.M., WILLIAMS, H.W. u. WING, E.S., Jr.:
Combined encephalopathy and neuropathy with carcinoma.
J. Neuropath. and exp. Neurol. S. 535 (1961).
16. FRAENKEL, M. u. JAKOB, A.:
Zur Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung der akuten Formen.
Z. Neur. 14, 565 (1913).
17. GALLAI, M.A., ECKHARDT, A. u. AMBROZY, G.:
Über einen Fall von sich zu Hodgkin'scher Krankheit hinzugesellender progressiver multifokaler Leukoencephalopathie.
Psychiat. et Neurol. (Basel) 145, 356 (1963).
18. HALLERVORDEN, J.:
Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse.
in: Bumkes Hdb. der Geisteskrankheiten. Berlin 11, 1063 (1930).
19. HALLERVORDEN, J. u. HOELSCHER:
s. Richardson, E.P., Jr.
20. HALLERVORDEN, J.:
Über disseminierte Encephalomyelitis.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 111, 19 (1929).
21. HALLERVORDEN, J. u. SPATZ, H.:
Über die konzentrische Sklerose und die physikalisch-chemischen Faktoren bei der Ausbreitung von Entmarkungsprozessen.
Arch. f. Psychiatr. 98, 641 (1933).

22. HEADINGTON, J. T. u. UMIKER, W. O.:
Progressive multifocal leukoencephalopathy. A case report.
Neurology (Minneap.) 12, 434 (1962).
23. JOHNSTON, R. F., GREEN, R. A. u. HEADINGTON, J. T.:
Progressive multifocal leukoencephalopathy.
Arch. intern. Med. 111, 353 (1963).
24. LEYDEN, E., v.:
Beiträge zur akuten und chronischen Myelitis.
Z. klin. Med. 1, 1 (1879).
25. LLOYD, O. C. u. URICH, H.:
Acute disseminated demyelination of the brain associated with
lymphosarcoma.
Lancet 2, 529 (1959).
26. LOKEN, A. C., REFSUM, S. u. JACOBSON, W.:
Progressive multifocal leukoencephalopathy in a case of sarcoidosis.
in: Livre Jubilaire du Dr. Ludo van BOGAERT, Brüssel, S. 494 (1962).
27. LUMSDEN, C. E.:
New horizons in the physiology of the glia.
in: Livre Jubilaire du Dr. Ludo van BOGAERT, Brüssel, S. 515 (1962).
28. MANCALL, E. L.:
s. Richardson, E. P., Jr.
29. MARBURG, O.:
Die sog. akute multiple Sklerose.
Jb. Psychiatr. 27/28, 203 (1906).
30. MORNINGSTAR, W. A.:
s. Weinstein, V. F.
31. NEUBUERGER, K.:
Zur Histopathologie der multiplen Sklerose im Kindesalter.
Z. Neur. 76, 384 (1922).
32. NOBLE, J.:
s. Weinstein, V. F.
33. PETERS, G.:
Vergleichende Betrachtungen über Anatomie und Klinik der Entmarkungs-
encephalitiden.
Allg. Z. Psychiatr. 12, 49 (1933).

34. PETERS, G.:
Multiple Sklerose.
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Springer, Berlin 13/II, 576 (1958).
35. PETERS, G.:
Multiple Sklerose.
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Springer, Berlin 13/II, 588 (1958).
36. PETTE, H.:
Zur Ätiologie und Pathogenese der multiplen Sklerose.
Med. Klin. II, 239 (1936).
37. PETTE, H.:
Infektion und Nervensystem.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 105, 76 (1928).
38. PUTNAM, T. J., McKENNA, J. u. EVANS, J.:
Experimental multiple sclerosis in dogs from injection of tetanus toxin.
J. of Psychiatr. and Neurol. 44, 144 (1932).
39. REDLICH, E.:
Zur Pathologie der multiplen Sklerose des Nervensystems.
Arb. neur. Inst. Wien 4, 1 (1896).
40. RIBBERT, H.:
Über multiple Sklerose des Gehirns und Rückenmarks.
Virchows Arch. 90, 243 (1882).
41. RICHARDSON, E. P., Jr.:
Progressive multifocal leukoencephalopathy.
New Engl. J. Med. 265, 815 (1961).
42. RINDFLEISCH, E.:
Histologische Details zu der grauen Degeneration vom Gehirn und Rückenmark.
Virchows Arch. 26, 474 (1863).
43. SCHALTENBRAND, G.:
Neuere Anschauungen über die Ursachen und Behandlung der multiplen Sklerose.
Med. Welt I, 435 (1938).

44. SCHALTENBRAND, G.:
Neuere Anschauungen über die Ursache der multiplen Sklerose.
Sitzber. physik.-med. Ges. Würzburg 61, 82 (1938).
45. SCHILDER, P.:
Zur Kenntnis der sog. diffusen Sklerose.
Z. Neur. 10, 1 (1912).
46. SCHUSTER, P. und BIELSCHOWSKY, M.:
Beiträge zur Pathologie und Histologie der multiplen Sklerose.
Z. Klin. Med. 34, 395 (1898).
47. SCHUSTER, P. und BIELSCHOWSKY, M.:
Bulbäre Form der multiplen Sklerose nebst Bemerkungen der Histologie
des Prozesses.
Neur. Zbl. 16, 1119 (1897).
48. SIBLEY, W.A. u. WEISBERGER, A.S.:
Demyelinating disease of the brain in chronic lymphatic leukaemia.
Arch. Neurol. 5, 300 (1961).
49. SMITH, J.L.:
Progressive multifocal Leukoencephalopathie.
A.M.A. Arch. of Ophthalmol. 82, 120/828 (1959).
50. SPATZ, H.:
Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, S. 227.
Berlin: Springer 1930.
51. STRÄHUBER, A.:
Über Degenerations- und Proliferationsvorgänge bei der multiplen Sklerose.
Beitr. path. Anat. 33, 409 (1903).
52. WEINSTEIN, V.F., WOOLF, A.L. u. MEYNELL, M.J.:
Progressive multifocal leukoencephalopathy and primary hypersplenism.
J. clin. Path. 16, 405 (1963).
53. WINKELMAN, N.W. u. MOORE, M.T.:
Lymphogranulomatosis (Hodgkin's Disease) of the nervous system.
Arch. Neurol. Psychiatr. Chicago 45, 304 (1951).
54. ZU RHEIN, G.M.:
Particles resembling papova viruses in human cerebral demyelinating disease.
Science 148, 1477 (1965).
55. ZU RHEIN, G.M.:
Persönliche Mitteilung.

LEBENS LAUF

Am 9. März 1941 wurde ich als ältestes Kind des Architekten Christian Voigt und seiner Ehefrau Karin, geb. Derlath in Königsberg/Ostpr. geboren. Im Dezember 1944 floh meine Mutter mit mir aus Ostpreußen. Diese Flucht führte uns über Berlin nach Dänemark, wo wir uns bis zum Frühjahr 1947 aufhielten.

1947 ließen sich meine Eltern in Wolfsburg nieder. Dort besuchte ich nach vierjähriger Volksschulzeit das Ratsgymnasium Wolfsburg, das ich im Februar 1960 mit der Matura verließ.

Ich begann das Studium der Medizin im Sommersemester 1960 an der Christian-Albrechts-Universität Kiel und legte nach dem 5. Fachsemester das Physikum ab.

Seit meinem 6. Fachsemester studierte ich die klinischen Fächer an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier schloß ich mein Medizinstudium nach dem 11. Fachsemester mit dem Staatsexamen, das ich am 22. Dezember 1965 beendete, ab.

Seit dem 1. Januar 1966 bin ich in der "Frauenklinik und Mütterheim vom Roten Kreuz" in München als Medizinalassistent tätig.

